

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Sektion Klinische Infektiologie

Leiter: Prof. Dr. med. Johannes Bogner

**Vergleich des kardiovaskulären Risikoprofils und metabolischer
Parameter bei Patienten mit HIV-Infektion, Diabetes mellitus und
nicht chronisch erkrankten Kontrollen in einer Population im Alter
über 50 Jahren an Hand der 50/2010 Kohorte**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nadine Ponsel

aus Coburg

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Johannes Bogner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Bernhard Kuch
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	14.02.2019

Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Einführung in die Problemstellung.....	1
1.2	Einführung in die Literatur	2
1.2.1	Epidemiologie des Metabolischen Syndroms und kardiovaskulärer Risikofaktoren aus gesamtgesellschaftlicher Sicht.....	2
1.2.2	Metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Risikofaktoren HIV-Infizierter.....	5
1.3	Zielsetzung.....	11
1.3.1	Ziele	11
1.3.2	Hypothesen.....	11
2	Patienten, Daten und Methoden	11
2.1	Studiendesign	11
2.1.1	Patienten.....	12
2.1.2	Einschlusskriterien	12
2.1.3	Patientenrekrutierung.....	13
2.2	Daten	13
2.2.1	Datenerhebung und –sammlung	13
2.2.2	Visiten und Parameter.....	14
2.2.3	Datenverwendung	14
2.3	Methoden	14
2.3.1	Definitionen	14
2.3.2	Statistische Methoden	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Demographie.....	20
3.2	Komorbiditäten und Medikamente	21
3.2.1	Metabolische und kardiovaskuläre Parameter, Vorerkrankungen und Medikamente	21

3.2.2	Andere Vorerkrankungen	27
3.2.3	Charakteristika der HIV-Infizierten.....	27
3.3	Metabolisches Syndrom	29
3.3.1	Prävalenz des MetS nach Kriterien der IDF.....	30
3.3.2	Prävalenz des MetS nach Kriterien der NCEP.....	30
3.3.3	Prävalenz des MetS stratifiziert nach Alter	32
3.3.4	Prävalenz des MetS stratifiziert nach Geschlecht.....	33
3.3.5	Metabolisches Syndrom - Längsschnitt bis Studienmonat 12	34
3.4	Kardiovaskuläres Risikoprofil	35
3.4.1	Risiko der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit.....	35
3.4.2	Herzinfarktisiko (Framingham Hard Coronary Heart Disease/PROCAM)	36
3.4.3	Medianes 10-Jahres KHK Risiko stratifiziert nach Alter	38
3.4.4	Medianes 10-Jahres KHK Risiko – Längsschnitt bis Studienmonat 12	40
3.5	Subanalyse HIV+	40
3.5.1	Metabolisches Syndrom	41
3.5.2	Kardiovaskuläres Risiko	44
4	Diskussion	47
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	47
4.1.1	Gruppe der Diabetiker	47
4.1.2	Gruppe der nicht chronisch Erkrankten	47
4.1.3	Gruppe der HIV-Infizierten.....	48
4.2	Diskussion der Methodik	49
4.2.1	Studiendesign	49
4.2.2	Bewertung der verschiedenen Scores.....	50
4.3	Diskussion der Ergebnisse	52
4.3.1	Metabolisches Syndrom	52
4.3.2	Kardiovaskuläres Risiko	55
4.3.3	Altern HIV-Infizierte schneller und früher?	58

5	Zusammenfassung und Ausblick	59
6	Literaturverzeichnis.....	61
7	Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme	68
8	Verzeichnis der Abbildungen	70
9	Danksagung	71
10	Veröffentlichungen.....	72

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Problemstellung

Die Deutschen werden immer älter. Noch 1995 waren 21 % der Deutschen 60 Jahre und älter, wohingegen 2009 bereits 26% der Deutschen über 60 Jahre alt waren.[1] Es gilt die einfache Behauptung: Je älter die Menschen, desto kränker sind sie. Um das 65. Lebensjahr steigt die Diabetesprävalenz von 6,8% bei Frauen und 7,9% bei Männern auf 17,4% bzw. 18,7% an. Die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung (KHK) liegt in der Altersgruppe über 65 Jahren bei 19,1% (Frauen) und 28,3% (Männer). Auch die Volkskrankheiten Hypertonie und Adipositas verzeichnen stark ansteigende Zahlen jenseits des 45. Lebensjahres, wobei gleichzeitig die sportliche Aktivität im Alter abnimmt. [2]

Mit der deutschen Bevölkerung altern auch die deutschen HIV-Infizierten (human immunodeficiency virus) dank der antiretroviralen Therapie (ART), die die Behandlung der HIV-Infektion in den späten 90er Jahren revolutioniert hat. Die mediane Lebenserwartung liegt für einen jungen HIV+ Menschen bei etwa 35 Jahren [3] und hat sich zwischen 1995 und 2005 verdoppelt [4]. 60% der AIDS-Kranken (acquired immunodeficiency syndrome) im Jahr 1995 waren jünger als 39 Jahre alt. Im Jahr 2009 dagegen sind über 60% der AIDS-Kranken älter als 40 Jahre. [5] Doch nicht nur in Bezug auf die Prävalenz ist ein Altern der HIV-Infizierten bemerkbar, sondern auch die Inzidenz spiegelt diesen Trend wieder. Das Durchschnittsalter bei Neudiagnose der HIV-Infektion stieg von 26 – 35 Jahren 1993 auf 35 – 41 Jahre 2009.

Das bedeutet, dass nicht nur die präventive Arbeit für die Zielgruppe der über 40 Jährigen intensiviert werden muss, sondern dass wir uns auch in der Behandlung auf ältere HIV-Positive einstellen müssen, die mit vielen Komorbiditäten aus dem metabolischen oder kardiovaskulären Bereich zu uns kommen. Viele Studien haben schon gezeigt, dass die ART auf das metabolische und das kardiovaskuläre System Einfluss nimmt. HIV-Infizierte, die Proteaseinhibitoren einnehmen, haben ein erhöhtes Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden [6] und sie leiden unter Dyslipidämie [7] und Glucosetoleranzstörungen [8].

Doch wie präsentiert sich die Epidemiologie metabolischer Störungen und kardiovaskulärer Risikofaktoren in einer Altersgruppe von HIV-Infizierten, die über 50 Jahre alt sind? Wie häufig sind HIV-Infizierte im Vergleich zu ihren nicht chronisch kranken Altersgenossen und wie im Vergleich zu Patienten, die unter Diabetes Typ 2 leiden, vom metabolischen Syndrom und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko betroffen? Diese Fragestellungen sollen anhand einer deutschen Kohorte („50/2010) älterer HIV-positiver und HIV-negativer Patientengruppen beantwortet werden.

1.2 Einführung in die Literatur

1.2.1 Epidemiologie des Metabolischen Syndroms und kardiovaskulärer Risikofaktoren aus gesamtgesellschaftlicher Sicht

Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, erhöhte Nüchtern-glucosewerte, Fettleibigkeit, Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) sind Schlagwörter, die zum großen Feld der metabolischen Störungen gehören. Die Bezeichnung Metabolisches „Syndrom“ (MetS), seine exakte Definition und seine Bedeutung als Prädiktor einer kardiovaskulären Erkrankung wurden von der Fachwelt immer wieder kritisch diskutiert. Die Bedeutung der Risikofaktoren, die das MetS beinhaltet, für Volkskrankheiten wie DM2, vaskuläre und chronische Herzerkrankungen ist jedoch unbestritten. Die Definitionen nach World Health Organisation (WHO), the European Group for the Study of Insuline Resistance (EGIR) and the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP) haben gemeinsam, dass Insulinresistenz, Adipositas, Hypertonus und Dyslipidämie Teil des MetS sind, jedoch setzen die Definitionen andere Schwerpunkte oder Grenzwerte. Die Definition nach WHO setzt die Insulinresistenz als erfülltes Kriterium voraus und verleiht ihr damit Gewicht. Die EGIR Definition kann nur auf Nicht- Diabetiker angewendet werden und die NCEP Definition nutzt den Bauchumfang zur Bestimmung der Fettleibigkeit. Außerdem wird in dieser Definition die Insulinresistenz ausgespart. Auch proinflammatoric state und prothrombotic state gelten als routinemäßig nicht klinisch erhebbar und werden damit nicht in die Definition übernommen. [9-11] Im Jahr 2004 veröffentlichte die IDF in Zusammenarbeit mit WHO- und NCEP-Vertretern eine vereinheitlichte, internationale Definition des MetS [12]:

Tabelle 1 Internationale Definition des MetS nach IDF

Stammfettleibigkeit	Bauchumfang (spezifische Werte, kategorisiert nach Ethnie oder Land): Kauasisch*: ≥ 94 cm ♂, ≥ 80 cm ♀ Südasiatisch, chinesisch: ≥ 90 cm ♂, ≥ 80 cm ♀ Japanisch: ≥ 85 cm ♂, ≥ 90 cm ♀ *andere werden vorläufig nach den kaukasischen Werten eingeteilt und zwei der folgenden Kriterien:
erhöhte Triglyceride	≥ 150 mg/dl
erniedrigtes HDL-Cholesterin	≤ 40 mg/dl bei Männern ≤ 50 mg/dl bei Frauen
erhöhter Blutdruck	≥ 130 mmHg systolisch ≥ 85 mmHg diastolisch
erhöhter Nüchternblutzucker (Plasma)	≥ 100 mg/dl

Die Pathogenese des MetS ist noch nicht restlos geklärt, jedoch scheinen Fettleibigkeit und Insulinresistenz die Hauptrolle zu spielen. Vor allem das intraabdominale Fett, das die Stammfettleibigkeit ausmacht und in Beziehung zur Entwicklung eines DM2 steht, wird durch

den Bauchumfang bestimmt. [13] Auch die Insulinresistenz gilt als zentraler ätiologischer Faktor des MetS, auch wenn seine Interaktion mit den anderen Komponenten des MetS noch nicht vollständig verstanden wurde. Es stellt sich auch heraus, dass die Insulinresistenz ein unabhängiger Prädiktor für chronische kardiovaskuläre Krankheiten ist. [14] Daneben spielen auch Alter, Genetik und physische Aktivität eine Rolle in der Entstehung des MetS.

In den großen amerikanischen Kohortenstudien NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) stiegen die Prävalenzen des MetS über die vergangenen zwei Jahrzehnte an:

Tabelle 2 Prävalenzen des metabolischen Syndroms in verschiedenen NHANES Kohorten. Berechnung nach Definitionen des NCEP (National Cholesterol Education Program, Adults Treatment Panel III der National Institutes of Health, USA) und der IDF (International Diabetes Federation)

NHANES	n	NCEP	IDF
1988-1994 [15]	6436	29,2%	
1999-2002 [15]	1677	32,3%	
1999-2002 [16]	3601	34,6%	39,1%

Cornier analysierte die errechneten Prävalenzen des MetS in 36 Studien, die in 28 verschiedenen Ländern durchgeführt worden sind. Die durchschnittliche Prävalenz des MetS aus diesen 36 Studien liegt nach NCEP Kriterien bei 21%, nach WHO Kriterien bei 22,4% und nach IDF-Kriterien bei 22,8%. [17]

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind ebenso wie das Metabolische Syndrom bedingt durch das Zusammenspiel verschiedener Risikofaktoren. Die Framingham Heart Study (FHS) zeigte, dass es bestimmte Risikofaktoren gibt, mit Hilfe derer die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung vorausgesagt werden kann: Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Zigarettenrauchen, Glucosetoleranzstörungen und linksventrikuläre Hypertrophie. [18]

Auch in der longitudinalen, prospektiven Framingham Offspring Studie (FOS), die das kardiovaskuläre Risikoprofil von mehr als 5000 Menschen in den USA seit dem Jahr 1971 auswertete, wurde bewiesen, dass Körpergewicht, hohes LDL- und niedriges HDL-Cholesterin und Blutdruckerhöhung Risikofaktoren für Diabetes mellitus und für koronare Herzerkrankungen sind. Alter, physische Aktivität, Alkohol- und Nikotinkonsum wurden als positive Prädiktoren für diese Risikofaktoren bestätigt. [19]

Tabelle 3 Evidenzgrade und Kategorisierung der-Risikofaktoren für chronische Herzerkrankungen nach NCEP [11]
 Evidenzgrad A: große, randomisierte, kontrollierte klinische Studien, B: kleinere randomisierte, kontrollierte klinische Studien und Metaanalysen klinischer Studien, C: beobachtende und „metabolic“ Studien, D: klinische Erfahrungswerte; Zahlen 1-3 symbolisieren die Stärke der Evidenzgrade: 1 = sehr starker Beweis, 2 = moderat starker Beweis, 3 = starker Trend

Risikofaktor	Kategorie	Evidenzgrad
Lipide		
erhöhtes LDL-Cholesterin	unabhängig	A1, B1, C1
erniedrigtes HDL-Cholesterin	unabhängig, invers	C1
Triglyzeride	wahrscheinlich unabhängig	C1
andere Risikofaktoren: modifizierbare Risikofaktoren		
Bluthochdruck	unabhängig	A2, B1, C1
Zigarettenrauchen	unabhängig	C1
Übergewicht	wahrscheinlich abhängig	C1
Diabetes mellitus	unabhängig	B1
körperliche Inaktivität	abhängig	C1
Ernährung		C1
andere Risikofaktoren, nicht modifizierbare Risikofaktoren		
Alter	unabhängig	C1
Geschlecht		C1
Positive Familienanamnese, Verwandte 1.Grades	wahrscheinlich unabhängig	C1

Mit Hilfe der Kohorten der Framingham Heart Study und der Framingham Offspring Study, in der Verwandte der Teilnehmer an der ursprünglichen Framingham Kohorte untersucht wurden, konnten Wilson et al. im Jahre 1998 ein einfaches Berechnungssystem erstellen, welches das Risiko einer Person an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken, ermittelt. Dabei werden die Werte der bekannten Risikofaktoren Alter, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Raucher und Diabetes in Zusammenhang gesetzt. Für Männer und Frauen gibt es unterschiedlich Berechnungsalgorithmen. [20]

So wie der Faktor Diabetes bei Wilson et al. bereits in die Risikokalkulation für koronare Herzerkrankungen eingeht, wurde der Zusammenhang zwischen den Symptomen des metabolischen Syndroms und dem kardiovaskulären Risiko auch bereits des Öfteren bewiesen. Isomaa et al. zeigten im Jahr 2001, dass Menschen mit metabolischem Syndrom ein höheres Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung und das Erleiden eines Schlaganfalls haben. Ihre kardiovaskuläre Mortalität war außerdem stark erhöht. Dabei waren 78 – 84% der Patienten, die die Kriterien des metabolischen Syndroms erfüllten, Typ 2 Diabetiker und 42-64% litten unter einer gestörten Glucosetoleranz, bzw. hohem nüchtern Blutzucker. [21]

Lakka et al. hingegen bestätigten im Jahr 2002, dass kardiovaskuläre Erkrankungen bei Männern mit metabolischem Syndrom häufiger auftreten und ihre Gesamtmortalität erhöht ist gegenüber Männern ohne metabolisches Syndrom, auch wenn sie bei Studienbeginn weder an einer kardiovaskulären Erkrankung litten, noch Diabetiker waren. [22]

Zahlreiche weitere Studien, wie die San Antonio Heart Study [23], die ARIC Studie [24] und die WOSCOPS Studie [25] beschrieben den Zusammenhang zwischen chronischer Herzerkrankung, kardiovaskulären Erkrankungen, erhöhter Mortalität und dem metabolischen Syndrom.

1.2.2 Metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Risikofaktoren HIV-Infizierter

Die Kohorte der Framingham Offspring Study diente auch Hadigan et al. als Kontrollgruppe, als sie das metabolische und kardiovaskuläre Risikoprofil von HIV-Infizierten untersuchten. HIV-Infizierte mit bekanntem Lipodystrophiesyndrom leiden an einem metabolischen Syndrom, das geprägt ist von Insulinresistenz und hohen Blutfettwerten. Sie haben ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Teilte man die Gruppe der HIV-Infizierten in solche mit Lipodystrophiesyndrom und solche ohne, so zeigten die Daten eine deutliche Abhängigkeit der Risiken vom Lipodystrophiesyndrom. Die HIV-Infizierten ohne LDS unterschieden sich nur in Bezug auf HDL-Cholesterin von der Framingham-Kontrollgruppe, nicht aber bezüglich der anderen Risikofaktoren wie Triglyzeride, Insulinspiegel (nüchtern) und oraler Glucosetoleranz. [26]

Das LDS wurde bereits im Jahr 1998 von Carr et al. als Symptomtrias bestehend aus peripherem Fettgewebeabbau, Insulinresistenz und Hyperlipidämie beschrieben, von dem HIV-infizierte Männer betroffen waren, die mit Proteaseinhibitoren behandelt wurden. HIV-positive Studienteilnehmer, die keine Proteaseinhibitoren (PI) erhielten, wiesen nur in 3% der Fälle Symptome des LDS auf, während die PI-naive Gruppe in 64% der Fälle betroffen war ($p < 0,0001$). Männer mit LDS hatten außerdem signifikant höhere Triglyzeride, Gesamtcholesterin, Insulin- und C-Peptidspiegel. Das LDS führte auch zu äußerlichen Veränderungen bei den betroffenen Männern. Während die PI-naiven Männer einen ähnlichen physischen Körperbau behielten, wie ihre nicht infizierten Altersgenossen, sammelte sich das subkutane Fett der Betroffenen vor allem im Nacken (Stiernacken) und in der abdominalen Region, während sie an den Extremitäten und im Gesicht an Fettgewebe verloren. [27] Auch die Entwicklung oder die Verschlechterung eines Diabetes Typ 2 unter PI-Therapie wurde von Carr et al. beobachtet. [7] Bei den HIV-Infizierten ist es ebenso wie in der nicht infizierten Bevölkerung die Insulinresistenz, die einen bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung eines DM Typ2 oder einer kardiovaskulären Krankheit ausmacht. [26]

Diverse Studien berechneten bereits die Prävalenz des MetS bei HIV-Infizierten (Tabelle 4), wobei abhängig von der zugrunde liegende Definition stark variierende Ergebnisse dokumentiert wurden.

Tabelle 4 Prävalenz des MetS von HIV-Infizierten in verschiedenen Studien

Studie	n	Definition MetS	Alter [Jahre]	Prävalenz bei HIV+ [%]
Gazzaruso, 2002 [28]	553	NCEP	20 – 61	45,4
Hadigan, 2003 [29]	91		43,2 ± 0,9	46
Jerico, 2005 [30]	710		41,9 ± 9,2	17
Baum, 2006 [31]	118		41,69 ± 6,85	29 (♀) 10,3 (♂)
Bergersen, 2006 [32]	357			15 ART 2 ART-naiv
Bonfanti, 2006 [33]	273		43,2 ± 9,2	22,0
Estrada, 2006 [34]	146		44,6 ± 6 (MetS)	15,8
Jacobson, 2006 [35]	477		25 - 63	24,3
Johnson, 2006 [36]	83		36 – 46	31
Bernal, 2007 [37]	210		21 - 70	11,42
Bonfanti, 2007 [38]	3165		43,2 (SD 9) SiMOne 50,7 (SD 13,6) PAMELA	20,8
Falasca, 2007 [39]	54		41,2 ± 8,6	40,7
Mondy, 2007[40]	471		43,4 ±1,0 (MetS)	26
Samaras, 2007 [41]	788		46 (9)	18
Wand, 2007 [42]	881		38,7 (SD 10)	26,6
Adeyemi, 2008 [43]	121		54	34
Sobieszczyk, 2008 [44]	1725			33
Hansen, 2009 [45]	566		44,1 Median	27
Silva, 2009 [46]	315		39,5 Mittelwert	13 ART 12 ART-naive
Squillace, 2009 [47]	1324		45 ±7	24,4
Alvarez, 2010 [48]	4010		41,9 (10)	20,2
Bonfanti, 2010 [49]	292		37	12,3
Pullinger, 2010 [50]	276		45,3 ±8,3	30
Ramirez-Marrero, 2010 [51]	897		44,7 ±10,1	35,4
Worm, 2010 [52]	33347		38 (33-45)	7,3 (D:A:D Start) 19,4 (2000/01) 26,9 (2003) 41,6 (2006/07)
Lauda, 2011 [53]	249		42,03 ±9,56	20,9
Bonfanti, 2007 [38]	3165		43,2 (SD 9) SiMOne 50,7 (SD 13,6) PAMELA	20,8
Samaras, 2007 [41]			46 (9)	18
Wand, 2007 [42]	881		38,7 (SD 10)	26,6
Turcinov, 2011 [54]	130	IDF	43,0 (IQR 36-49)	20,8
Bonfanti, 2007 [38]	3165		43,2 (SD 9) SiMOne 50,7 (SD 13,6) PAMELA	22,1
Samaras, 2007 [41]	788		45 ±10	14
Wand, 2007 [42]	881		38,7 (SD 10)	20,2

Die einzige der aufgeführten Studien, die ein geringeres Risiko für HIV-Infizierte, vor allem HIV-Infizierte ART-naive Patienten, als für nicht Infizierte feststellte war die Nutrition for Health Living Study [35], die von Jacobson an einem freiwilligen HIV-positiven Kollektiv in Boston, USA, durchgeführt wurde. Im Vergleich mit der NHANES Kohorte, die in der Studie herangezogen wurde, waren die HIV-Infizierten ART-naiven am wenigsten vom MetS bedroht, während die HIV-Infizierten unter ART ein im Vergleich höheres Risiko hatten. Doch auch bei ihnen ließ sich auch nach multivariater Analyse (adjustiert für Alter, ethnische Rasse, Geschlecht, physische Aktivität und tägliche Kalorienzufuhr) kein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines MetS berechnen. Der Trend der Rechnung führte sogar in die entgegengesetzte Richtung: Odds Ratio (95% Konfidenzintervall):

NHANES = 1.0 ART = 0,67 (0,74 - 0,96) ART-naive = 0,55 (0,32 - 0,92)

Dieses Ergebnis bestätigten auch Mondy et al., als sie in ihrer Studie eine HIV-positive Kohorte mit den Daten der NHANES-Kohorte verglichen. Beide Gruppen unterschieden sich nicht bezogen auf die Prävalenz des MetS. [40]

Ein nahezu gegenteiliges Ergebnis zeigen Johnson et al. im Jahr 2006. 31% der HIV-Infizierten, die an seiner Studie teilnehmen, leiden am MetS, wohingegen unter den gesunden Kontrollen nur 4% betroffen sind ($p < 0,001$). In der Gruppe der HIV-Infizierten sind außerdem die Patienten mit ART und Proteaseinhibitorthherapie (45%) deutlich häufiger betroffen als die Patienten mit ART ohne PI (19%, $p < 0,05$). [36]

Eine der größten Kohortenstudien, die das metabolische Risiko HIV-Infizierter untersuchte, bediente sich der PAMELA und der SiMOne Kohorte aus Italien. Bonfanti dokumentierte ein signifikant erhöhtes Risiko für HIV-Positive am MetS zu erkranken. Auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht, deren Verteilungen sich in den beiden Kohorten stark unterschieden, blieb den HIV- Infizierten ein doppeltes Risiko (OR: 2,0; 95% KI: 1,6 – 2,5; $p < 0,0001$). Im Vergleich zwischen ART-naiven HIV-Infizierten und Infizierten unter antiviraler Therapie blieb ein kleiner, aber nicht signifikanter Unterschied erhalten (OR = 1,9 vs. OR= 2,2), wohingegen die Patienten, die bereits Proteaseinhibitoren eingenommen hatten wiederum ein signifikant höheres Risiko für das MetS hatten.

Den Einfluss der ART auf das MetS belegte ebenfalls die prospektive Studie von Palacios et al., in der die Inzidenz des MetS von 16,6% bei Therapie naiven Patienten innerhalb von 48 Monaten auf 25% anstieg ($p < 0,001$). [55]

In der D:A:D Kohorte berechneten Worm et al. zu Studienbeginn eine sehr niedrige MetS Prozentquote von nur 7,3%. Die Probanden wurden daraufhin jährlich im Follow-Up auf die Erfüllung der Kriterien des MetS getestet. Unabhängig davon, welche modifizierte Definition

des MetS auf Basis der NCEP Kriterien benutzt wurde, steigerte sich die Prävalenz des MetS jedes Jahr. Die modifizierten Definitionen schlossen Antihypertensiva und Lipidsenker ein und berücksichtigten die Diagnose DM Typ2. Die Prävalenz stieg von anfangs 7,3% auf 41,6% im Jahr 2006/07. Worm et al. machten darauf aufmerksam, dass die uneinheitliche Definition des MetS die unterschiedlichen Auslegungen der Definition in Bezug auf medikamentöse Therapie der Hyperlipidämie und Hypertension und der unterschiedliche Umgang mit fehlenden Daten Gründe für die stark variierenden Prävalenzen in den zahlreichen Studien sein mögen. Der generelle Trend der steigenden Prävalenz bestätigte sich jedoch bei allen benutzten Variationen der Definition in dieser Studie, was am steigenden Alter der Kohortenmitglieder liegen mag sowie am gesteigerten Bewusstsein für die Gefahr, die vom MetS ausgeht, und am daraufhin sorgfältigeren Untersuchen der Kriterien des MetS. [52]

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer in Tabelle 4 liegt, so weit angegeben, zwischen 37 und 46 Jahren. Die erste Studie, die ältere HIV-Infizierte auf metabolische und kardiovaskuläre Veränderungen untersuchte, war die CORE-50 Kohorte, die von Adeyemi et al. 2008 ausgewertet wurde. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms lag in dieser Kohorte der über 50-Jährigen bei 34%. In Bezug auf die Komponenten des MetS wiesen Frauen signifikant häufiger erhöhte Werte für Bauchumfang auf, während Männer signifikant häufiger als Frauen unter erniedrigten HDL-Werten litten. [43]

Die metabolischen Veränderungen, die im Rahmen des Lipodystrophie-Syndroms besonders stark, aber auch unter PI-Therapie unter HIV-Infizierten verbreitet sind, erhöhen nicht nur das Risiko für Erkrankungen wie Diabetes mellitus [56], sondern wirken sich auch auf die kardiovaskuläre Gesundheit aus. Neben den metabolischen Symptomen gibt es unter den HIV-Infizierten auch eine besonders hohe Prävalenz des Nikotinabusus in Form von Zigarettenrauchen, das die kardiovaskuläre Gesundheit zusätzlich bedroht. [57]

Die ersten Hinweise auf einen negativen Einfluss der Proteaseinhibitoren auf die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen wurden von Henry et al 1998 [58] und Carr et al. [27] im selben Jahr in Bezug auf die Entwicklung des Lipodystrophiesyndroms berichtet. Zahlreiche Studien widmeten sich fortan dem Thema KHK, Herzinfarktrisiko und Proteaseinhibitoren.

Den Einfluss der ART auf das kardiovaskuläre System, vor allem die Inzidenz von Myokard-Infarkten, beobachtete die D:A:D Study Group unter Friis-Møller et al. in der großen prospektiven Kohortenstudie (n= 23468), die auch Worm et al. zur Analyse des MetS benutzten. Zu Beginn der Studie beschränkte sich die Inzidenz kardiovaskulärer Krankheiten auf wenige 1,5%, was dem relativ jungen Durchschnittsalter zuzuschreiben sein mag (39 Jahre, Median). Jedoch erfüllten bereits viele einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren: 2,8% litten an DM Typ2, 7,2% an Hypertonus, weitere 45,9% an Dyslipidämie

und auch in dieser Kohorte war der Anteil der Raucher mit 56,2% sehr hoch. Im Laufe der drei Jahre Follow-Ups erlitten 126 Patienten einen Herzinfarkt, entsprechend einer Inzidenz von 3,5 Events pro 1000 Personenjahre. Das Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden stieg mit jedem Jahr antiretroviraler Therapie. [59]

Tabelle 5 Assoziation ART und anderen Risikofaktoren mit Myokardinfarkt aus Friis-Moller et al. (D:A:D Study Group) [59]

Variable	relatives Risiko (95% KI)	p-Wert
kombinierte antivirale Therapie, pro zusätzliches Jahr	1,26 (1,12-1,41)	<0,001
Alter, pro zusätzliche 5 Jahre	1,38 (1,26-1,50)	<0,001
früherer oder aktueller Raucher	2,17 (1,30-3,62)	0,007
kardiovaskuläre Erkrankung in der Vergangenheit	5,84 (3,51-9,72)	<0,001

Die kardiovaskuläre Gefahr, speziell der PI-Therapie, zeigten Johnson et al. 2006 in ihrer Studie zur Dicke der Intima und Media der A. carotis bei HIV-positiven Frauen und Kontrollen. Zwar waren HIV-positive Frauen per se nicht häufiger von einer verbreiterten Intima und Media in der Wand ihrer A. carotis betroffen, jedoch konnte bei den HIV-positiven Frauen unter PI-Therapie ein signifikant erhöhtes Auftreten festgestellt werden. [36]

Auch Friis-Moller et al. bestätigten die Gefahr der Proteaseinhibitoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Im Vergleich zu Nicht-Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI), die mit einer relativen Risikosteigerung um 5% beitrugen, erhöhten die Proteaseinhibitoren das relative Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden um 26% pro Jahr der PI-Therapie. [6]

Andere Studien zeigten, dass es eher einzelne Medikamente, als die gesamte Wirkstoffklasse der Proteaseinhibitoren sind, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen: So ermittelte die D:A:D study group 2008, dass die Einnahme von Didanosin und Abacavir das Herzinfarktrisiko signifikant erhöhen. [60] Im Jahr 2010 nannten Worm et al., ebenfalls Mitglieder der D:A:D study group, zusätzlich die Medikamente Indinavir, Lopinavir-Ritonavir, deren Einnahme ebenfalls zu einem erhöhten Herzinfarktrisiko führt. [61]

Mit Hilfe des Framingham CHD risk score berechneten verschiedene Studien das Risiko HIV-Infizierter innerhalb von 10 Jahren an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken.

Tabelle 6 Kardiovaskuläres Risiko, Studienauswahl

Studie	n	10-Jahres Risiko (Framingham)	HIV+ (%)	HIV- (%)	p-Wert
Hadigan, 2003 [29]	364	≥ 10%	29,1	12,8	0,001
Bergersen, 2004	721	≥ 20%	11,9	5,3	0,004
			(ART) 6,3 (ART-naïv)		n.s.
Knobel, 2007 [62]	760	≥ 10%	76,1	-	-
		≥ 20%	8,3	-	-
Kaplan, 2007 [63]	2030 ♂	≥ 25% oder DM2	17	11	-
	2031 ♀		12	12	-
Adeyemi, 2008 [43]	121	≥ 10%	49	-	-
		≥ 20%	13	-	-
Herzinfarkttrisiko					
Klein, 2002 [64]	4400	4,1a follow-up	4,3	2,9	0,07
Triant, 2007 [65]	3851 HIV+ >1Mio HIV-	pro 1000 person life years	11,13	6,98	0,001

Adeyemi et al. bestätigten, dass Patienten, bei denen bereits ein MetS diagnostiziert wurde, signifikant häufiger ein 10-Jahres Risiko nach Framingham von $\geq 20\%$ zu haben. [43] Hadigan ermittelte zwar einen signifikanten Unterschied im Risiko für HIV-Infizierte eine KHK zu entwickeln, HIV-Infizierte ohne klassische Fettverteilungsstörungen im Rahmen des Lipodystrophiesyndroms wiesen allerdings kein erhöhtes KHK-Risiko auf. [29] Auch in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko konnte ein Einfluss der ART, insbesondere der PI-Therapie festgestellt werden. [63, 66]

Esser et al. beschrieben 2012 in ihrer Kohortenstudie ausführlich das kardiovaskuläre Risikoprofil ihrer Probanden und den Einfluss der HIV-Infektion. Die Teilnehmer der HIV HEART Kohorte waren im Median 43 Jahre alt. Erstmals beschrieben sie einen positiven Zusammenhang der fortgeschrittenen Infektion mit dem HI-Virus und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Esser et al verglichen auch den jüngeren Teil ihrer Kohorte (Median 38 Jahre) mit dem älteren Teil (Median 52 Jahre) und sahen deutliche Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen: FRS 2% vs 12% KHK Risiko; Herzinfarkttrisiko 8% vs 21% Risiko. [67]

Im Frühjahr 2016 veröffentlichte die DAD study group einen eigenen Risikoscore zur Berechnung des kardiovaskulären Risikoprofils HIV-Infizierter Patienten, der die Besonderheiten HIV+ Menschen berücksichtigt. Hier gehen neben den traditionellen Risikofaktoren, die auch im FRS Verwendung finden, auch Parameter des Immunsystems

(CD4 Zellzahl) und ART (Abacavir ja/nein) in die Risikoberechnung ein, um noch präziser das kardiovaskuläre Risiko speziell HIV+ Menschen erfassen zu können. [68]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass HIV-Infizierte im Vergleich zu HIV-negativen Personen dann einem höheren kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sind und häufiger am metabolischen Syndrom leiden, wenn sie am Lipodystrophiesyndrom leiden und eine ART inklusive Proteaseinhibitoren einnehmen. Ob die HIV-Infektion an sich mit dem metabolischen Syndrom und der KHK assoziiert ist, wurde noch nicht abschließend geklärt. Die Prävalenz des MetS liegt bei HIV-Infizierten zumeist entweder gleichauf mit der Prävalenz nicht-Infizierter oder höher und das Risiko eine KHK zu erleiden ist bisher nur bei HIV-Infizierten unter ART höher als in der nicht infizierten Bevölkerung.

1.3 Zielsetzung

1.3.1 Ziele

Ziel dieser Arbeit ist es, metabolische und kardiovaskuläre Risikofaktoren zwischen HIV-Infizierten, Diabetikern und nicht chronisch erkrankten Kontrollen der 50/2010 Kohorte zu studieren. Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien wurden in 50/2010 nur Patienten über 50 Jahre aufgenommen. Gelten vorherige Studienergebnisse, die sich mit dem metabolischen und kardiovaskulären Risiken der HIV-Infizierten beschäftigten, auch für eine Kohorte jenseits der 50 Jahre oder gleichen sich die verschiedenen Gruppen mit dem Alter aneinander an?

1.3.2 Hypothesen

Folgende Hypothesen werden untersucht:

- HIV-Infizierte Patienten über 50 Jahre haben im Vergleich mit nicht-infizierten Personen ohne chronische oder maligne Erkrankung ihrer Altersgruppe kein erhöhtes Risiko am MetS zu erkranken.
- HIV-Infizierte Patienten haben im Vergleich zu Diabetikern ihrer Altersgruppe ein niedrigeres metabolisches und kardiovaskuläres Risiko.
- HIV-Infizierte haben im Alter über 50 Jahren kein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt oder die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung.

2 Patienten, Daten und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese prospektive Kohortenstudie 50/2010 wurde multizentrisch an allgemeinmedizinischen, internistischen Praxen, Schwerpunktpraxen und Ambulanzen durchgeführt. Auf Initiative der

DAGNÄ e.V., der deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V., rekrutierten 37 Studienzentren Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns 2008 über 50 Jahre alt waren und einer der folgenden Gruppen angehörten:

- HIV-Infizierte (HIV+)
- Nicht HIV-infizierte Gruppe chronisch erkrankter Typ 2-Diabetiker (DM 2)
- Nicht HIV-infizierte Kontrollgruppe ohne chronische oder maligne Erkrankung (Kontrollen)

Die 50/2010 Kohortenstudie war eine rein beobachtende Studie, die nicht in die Entscheidungskompetenz der behandelnden Ärzte eingegriffen hat. Diese wissenschaftliche Arbeit bediente sich der im Rahmen der 50/2010 Kohortenstudie erhobenen Daten, wobei nicht alle Daten in dieser Arbeit Verwendung fanden.

2.1.1 Patienten

Die geplante Fallzahl entsprach 750 Probanden, die zum Zeitpunkt des Studienstartes genau 50 Jahre oder älter waren, wovon jeweils 250 Probanden auf die drei Gruppen HIV-Infizierte, Diabetes mellitus Erkrankte und nicht chronisch erkrankte Kontrollen entfielen. Gemäß der epidemiologischen Geschlechterverteilung unter deutschen HIV-Infizierten sollten ca. 80% der Teilnehmer männlich und ca. 20% weiblich sein.

2.1.2 Einschlusskriterien

2.1.2.1 *Einschlusskriterien für HIV-positive Patienten*

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses haben die Patienten ihr 50. Lebensjahr bereits abgeschlossen und ihre HIV-Infektion bestand seit mindestens einem Jahr. Sie litten unter keiner akuten opportunistischen Infektion sowie unter keiner behandlungsbedürftigen malignen oder lebensbedrohenden Erkrankung. Es lag eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Studienteilnahme vor.

2.1.2.2 *Einschlusskriterien für HIV-negative Patienten*

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses haben die Patienten ihr 50. Lebensjahr bereits abgeschlossen und waren nicht mit dem HI-Virus infiziert (ein negativer HIV-Test war nicht zwingend erforderlich). Sie litten entweder an Diabetes Typ 2 oder an keiner instabilen chronischen oder behandlungsbedürftigen malignen Erkrankung. Es lag eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Studienteilnahme vor.

Patienten mit folgenden stabilen Erkrankungen konnten an der Studie teilnehmen:

- Hypertonus behandelt oder unbehandelt
- Hyperlipidämie behandelt oder unbehandelt

- Depression behandelt oder unbehandelt
- HCV- oder HBV-Infektion, falls die Diagnose seit mehr als einem Jahr bekannt war, zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine Therapieindikation bestand und keine Therapie für den Studienzeitraum geplant war
- Stabil substituierte Patienten (z.B. Methadonsubstitution), die nach Einschätzung des behandelnden Arztes für die Studienteilnahme geeignet waren
- Patienten mit Herzinfarkt bzw. cerebrovaskulärem Ereignis in der Vorgeschichte, das mehr als ein Jahr zurücklag
- Keine akut lebensbedrohliche Erkrankung
- Keine behandlungsbedürftige maligne Erkrankung (wie z.B. myeloproliferative Erkrankung ohne Behandlungsbedürftigkeit)

2.1.3 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten begann am 24.06.2008 und endete am 6.12.2009. Die Patienten wurden deutschlandweit in DGNÄ-Zentren mit allgemeinmedizinischem oder internistischem Schwerpunkt rekrutiert. Es wurden alle Patienten, deren Alter den Studienvoraussetzungen entsprach, von ihrem behandelnden Arzt über die Teilnahmemöglichkeit an der Studie aufgeklärt. Diejenigen, die ihre Einwilligung gaben, wurden aufgenommen, wenn sie die Einschlusskriterien nach Überprüfung erfüllten. Um eine möglichst breite Streuung zu gewährleisten, sollte jedes teilnehmende Zentrum maximal 30 Patienten pro Gruppe (HIV-Infizierter, Typ-2 Diabetiker und Patienten ohne instabile chronische oder maligne Erkrankung) rekrutieren. Um eine Gleichverteilung über alle Altersstufen (51-60 Jahre, 61-70 Jahre, ≥ 71 Jahre) und eine vergleichbare Geschlechterverteilung über die Gruppen zu erreichen, erfolgte ein Frequency-Matching bei der Rekrutierung der Patienten. HIV-positive Patienten, die ebenfalls an Diabetes Typ II erkrankt waren, wurden ausschließlich der Gruppe der HIV-Positiven zugeordnet.

2.2 Daten

2.2.1 Datenerhebung und –sammlung

Alle Daten wurden von den behandelnden Ärzten erhoben und an die DGNÄ übermittelt. Die Daten wurden entweder mittels geeigneten Fragebögen oder direkt durch den behandelnden Arzt erfasst. Es wurden folgende Daten erhoben:

- Berufstätigkeit/Rente
- Psychosoziale Situation (Fragen zum Sozialstatus, zur psychischen Verfassung und zur Lebensqualität (Fragebogen SF-36))
- Sexualität
- Vitalstatus (Gewicht, BMI, Blutdruck)
- Körperliche Funktionen (Griffstärke)
- Körperliche Aktivität
- Bestehende Begleiterkrankungen (Fettstoffwechselstörungen, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, bakterielle und Virus-Infektionen, u.a.)

- Neu aufgetretene/diagnostizierte Begleiterkrankungen (Fettstoffwechselstörungen, KHK, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, bakterielle und Virus-Infektionen, Tumorerkrankungen, u.a.)
- Medikamentöse Behandlung

Die Daten der Patienten wurden pseudonymisiert gesammelt und unter Wahrung des Datenschutzes verwendet.

2.2.2 Visiten und Parameter

Die Patienten nahmen bei Studieneinschluss (Baseline), Monat 6, Monat 12, Monat 18 und Monat 24 an einer Studienvisite teil. Im Flow Chart werden die Inhalte der Studienvisiten verdeutlicht.

Abbildung 1 Studienvisiten

Flow Chart	Baseline	Monat 6	Monat 12	Monat 18	Monat 24
Einverständniserklärung 1)	x				
Dokumentationsbogen	x	x	x	x	x
Begleiterkrankungen	x	x	x	x	x
Begleitmedikation	x	x	x	x	x
Körperlicher Befund	x	x	x	x	x
Größe	x				
Gewicht	x	x	x	x	x
Bauchumfang 2)	x	x	x	x	x
Griffstärke 3)	x	x	x	x	x
Blutdruck/Puls	x	x	x	x	x
Laborparameter 4)	x	x	x	x	x
Patientenfragebogen 5)	x	x	x	x	x

1) Einverständniserklärung unterschreiben lassen und im Zentrum aufbewahren
2) Bauchumfang in Nabelhöhe messen
3) Messung der Griffstärke bitte immer mit der stärkeren Hand durchführen
4) Blutabnahme, innerhalb der Routine, wenn möglich nüchtern
5) Vom Patienten ausfüllen lassen und auf Vollständigkeit überprüfen

2.2.3 Datenverwendung

Für die Beurteilung der metabolischen Parameter und des kardiovaskulären Risikoprofils der Studienteilnehmer wurden nicht alle Daten, die in der 50/2010 Kohortenstudie erhoben wurden, verwendet. Die Ergebnisse der Studienvisiten Monat 6, 18 und 24 wurden nicht verwendet, ebenso wenig Antworten aus dem Fragebogen SF-36, Angaben zur Sexualität oder die Auswertung der Griffstärke.

2.3 Methoden

2.3.1 Definitionen

Folgende Definitionen wurden in dieser Arbeit herangezogen.

2.3.1.1 Metabolisches Syndrom

Es wurden die beiden international am häufigsten verwendeten Definitionen des Metabolischen Syndroms ausgewählt.

2.3.1.1.1 NCEP Kriterien

Wenn drei oder mehr der folgenden klinischen Kriterien von einem Patienten erfüllt werden, leidet er nach NCEP Kriterien am metabolischen Syndrom [11]:

Tabelle 7 Diagnostische Kriterien des MetS nach NCEP

Risikofaktor	Definition
Stammfettleibigkeit	Bauchumfang ≥ 102 cm ♂ ≥ 88 cm ♀
erhöhte Triglyzeride	≥ 150 mg/dl
erniedrigtes HDL-Cholesterin	≤ 50 mg/dl ♂ ≤ 40 mg/dl ♀
erhöhter Blutdruck	≥ 130 mmHg systolisch ≥ 85 mmHg diastolisch
erhöhter Nüchternblutzucker	≥ 110 mg/dl

Die Definition des MetS nach NCEP fordert nicht zwangsweise die Erfüllung des Kriteriums „Stammfettleibigkeit“, erhoben durch Messung des Bauchumfanges. Die Voraussetzung für die Diagnose eines MetS bedarf lediglich der Erfüllung von drei der fünf Kriterien, daher ist zu erwarten, dass die NCEP Definition bei mehr Probanden angewendet werden kann, als die IDF Definition.

2.3.1.1.2 IDF Kriterien

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, wurden die Kriterien nach IDF in Zusammenarbeit mit verschiedenen Experten unter anderem des NCEP und der WHO erarbeitet.[12]

Tabelle 8 Diagnostische Kriterien des MetS nach IDF Kriterien

Risikofaktor	Definition
Stammfettleibigkeit	Bauchumfang (spezifische Werte, kategorisiert nach Ethnie oder Land): Kaukasisch*: ≥ 94 cm ♂, ≥ 80 cm ♀ Südasiatisch, chinesisches: ≥ 90 cm ♂, ≥ 80 cm ♀ Japanisch: ≥ 85 cm ♂, ≥ 90 cm ♀ *andere, nicht explizit genannte Ethnien werden vorläufig nach den kaukasischen Werten eingeteilt. und zwei der folgenden Kriterien:
erhöhte Triglyzeride	≥ 150 mg/dl
erniedrigtes HDL-Cholesterin	≤ 50 mg/dl ♂ ≤ 40 mg/dl ♀
erhöhter Blutdruck	≥ 130 mmHg systolisch ≥ 85 mmHg diastolisch
erhöhter Nüchternblutzucker (Plasma)	≥ 100 mg/dl

In US-amerikanischen Studien werden häufig die Grenzwerte der NCEP Definition für Bauchumfang benutzt. Dyslipidämie ist auch definiert durch bereits diagnostizierte Hypertriglyzeridämie oder erniedrigtes HDL-Cholesterin und entsprechend eingeleitete medikamentöse Therapie. Ebenso gilt, dass ein bereits diagnostizierter oder behandelter Hypertonus in die Definition des erhöhten Blutdrucks eingeschlossen ist und ein bereits diagnostizierter DM2 die Definition des erhöhten Nüchternblutzuckers erfüllt.

Ein MetS liegt vor, wenn nach IDF-Definition das Kriterium der Stammfettleibigkeit und zwei weitere der verbleibenden vier Kriterien (erhöhte TAG, erniedrigte HDL, Hypertonus, erhöhte Serumglucose oder DM2 Diagnose) erfüllt sind. Liegt das Kriterium Stammfettleibigkeit nicht vor, kann die IDF Definition nicht berechnet werden, da der Parameter obligat in die Definition eingeht.

2.3.1.2 *Kardiovaskuläres Risiko*

Es wurden drei international anerkannte und häufig eingesetzte Risikoschätzalgorithmen der Framingham Heart Study [18] und der Münster Heart Study [69] verwendet, um das Risiko der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (Framingham Coronary Heart Disease Risiko Score) und das Risiko des Erleidens eines Herzinfarktes (Framingham Hard Coronary Heart Disease Risiko Score, PROCAM-Score) zu berechnen.

2.3.1.2.1 Framingham Coronary Heart Disease Risiko Score (FRS KHK)

Der Framingham Coronary Heart Disease Risiko Score schätzt anhand kategorisierter Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit eines Individuums innerhalb von 10 Jahren an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken. Er wurde im Zuge der Framingham Heart Study, die im Abschnitt 1.2.1 erläutert wird, entwickelt.

Folgende Faktoren gehen in den Framingham Coronary Heart Disease Risiko Score ein:

Geschlecht, Alter, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Blutdruck, Rauchen, Diabetes mellitus

Den Risikostufen der verschiedenen Faktoren werden Zahlenwerte zugeordnet, die am Ende addiert werden. Durch die Endsumme kann mit Hilfe einer Umrechnungstabelle das 10-Jahres Risiko an einer KHK zu erkranken abgelesen werden. Es gibt verschiedene Scores für Männer und Frauen, sie sind validiert für Personen zwischen 30 und 74 Jahren. Obwohl die Schätzmethode nur für Personen bis zum 75. Lebensjahr validiert ist, schlossen wir auch die älteren Studienteilnehmer ein. Die medikamentöse Behandlung eines arteriellen Hypertonus oder erhöhter Blutfette wird nicht erfasst.

2.3.1.2.2 Framingham Hard Coronary Heart Disease Risiko Score (FRS MI)

Der Framingham Hard Coronary Heart Disease Risiko Score schätzt die Wahrscheinlichkeit eines Individuums innerhalb von zehn Jahren einen Herzinfarkt zu erleiden oder aufgrund eines kardialen Ereignisses zu versterben. Auch dieser Score basiert auf den Ergebnissen der Framingham Heart Study.

Folgende Faktoren gehen in den Score ein:

Geschlecht, Alter, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Blutdruck, Therapie eines arteriellen Hochdrucks, Rauchen

Analog zum Framingham Coronary Heart Disease Risikoscore werden den verschiedenen Faktoren Zahlenwerte zugeordnet, die am Ende mit Hilfe einer Umrechnungstabelle das 10-Jahres Risiko schätzen. Der Score ist validiert für Personen bis zum 80. Lebensjahr und berücksichtigt nicht die Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten. Der Score kann nicht bei Probanden angewendet werden, die bereits an Diabetes mellitus leiden, weshalb wir diese Gruppe von der Berechnung ausschlossen.

2.3.1.2.3 PROCAM-Score

Der PROCAM-Score wurde im Rahmen der Münster Heart-Study entwickelt, die ebenfalls im Abschnitt 1.2.1 beschrieben wird. Er schätzt, wie der Framingham Hard Coronary Heart Disease Risiko Score, die Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 10 Jahre einen Herzinfarkt zu erleiden.

Es gehen folgende Faktoren ein: Alter, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, systolischer Blutdruck, blutdrucksenkende medikamentöse Therapie, Rauchen, Diabetes, Nüchternblutzucker, familiäre Belastung

Die Berechnung des Risikos erfolgt ähnlich dem Framingham Risiko Score nach einem Punktesystem. Er ist validiert für Personen im Alter bis 65 Jahre. Lipidsenkende medikamentöse Behandlung wird nicht berücksichtigt. Die Anwendung ist auch für Diabetiker möglich.

2.3.1.3 Andere Definitionen

Body Mass Index (BMI): Körpergewicht in Kilogramm (kg) dividiert durch die Körpergröße in Meter (m) im Quadrat (kg/m^2).

LDL-Cholesterin: Als normales LDL-Cholesterin gilt ein Wert kleiner 200 mg/dl. Von erhöhtem LDL-Cholesterin spricht man ab 240 mg/dl laut NCEP.

Die Definitionen für Hypertriglyzeridämie (>150 mg/dl), erniedrigtes HDL-Cholesterin (< 50 mg/dl für Männer, < 40 mg/dl für Frauen), arteriellen Hypertonus (>135 mmHg systolisch und >85 mmHg diastolisch) und Hyperglykämie (Nüchternplasmaglucoose > 100 mg/dl) wurden dem Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP)/Adult Treatment Panel III entnommen und im Rahmen der Definition des MetS unter 2.3.1.1. aufgelistet. [11]

Ebenso gehen die Kriterien für Stammfettleibigkeit und Adipositas aus diesem Bericht und der Arbeit der International Diabetes Federation [12] hervor. ¹ Adipositas ist definiert durch einen BMI ≥ 30 kg/m² und Übergewicht durch einen BMI von 25,0 kg/m² bis 29,9 kg/m².

Nikotinkonsum: Die Probanden wurden zu ihrem Nikotinkonsum und den Rauchgewohnheiten befragt. Schädlicher Nikotinkonsum wurde definiert als aktuell täglicher Konsum, oder täglicher Zigarettenkonsum, der erst vor weniger als 5 Jahren eingestellt wurde, da es in der Literatur starke Hinweise darauf gibt, dass erst nach einer Zigarettenabstinenz > 5 Jahren die mit dem Rauchen verbundenen Auswirkungen auf das Herzinfarktisiko abnehmen. [70] Das bedeutet, dass Patienten, die erst vor weniger als 5 Jahren mit dem Rauchen aufgehört haben, in dieser Arbeit trotzdem als Raucher betrachtet werden.

Alkoholkonsum: Konsumierte ein Patient mehr als 2-3-mal pro Woche Alkohol, so wurde der Konsum als „häufig“ eingestuft. Diese Definition wurde gewählt, da nicht mehr als ein alkoholisches Getränk am Tag für Frauen und nicht mehr als zwei alkoholische Getränke am Tag für Männer laut NCEP/ATPIII Bericht als moderater Alkoholkonsum und damit nicht schädlich in Bezug auf Entwicklung einer KHK und eines MetS, definiert werden.

Sportliche Aktivität: Wir befragten die Probanden zu ihren sportlichen Aktivitäten, wobei sie Sportart, Dauer einer Trainingseinheit und Anzahl der Trainingseinheiten pro Woche angeben sollten. Ein Patient wurde als sportlich aktiv definiert, wenn er unabhängig von der Sportart, mindestens zweimal pro Woche für sechzig Minuten einer sportlichen Aktivität nachging.

Stadieneinteilung der HIV-Infektion: Die Stadieneinteilung erfolgte nach der Klassifikation aus dem Jahr 1993 der Centers for Disease Control (CDC). Das Schema beinhaltet drei klinische Kategorien A-C und drei Klassifikationen der absoluten CD4-Zellzahl. Kategorie A bedeutet, dass eine asymptomatische oder eine akute HIV-Krankheit vorliegt. Im Stadium B ist der Patient symptomatisch, leidet aber nicht an einer AIDS definierenden Erkrankung. Das Stadium C entspricht der AIDS-Erkrankung. Die Bewertung der CD4-Zellzahl erfolgt in drei Gruppen: $\geq 500/\mu\text{l}$, $499 - 200/\mu\text{l}$, $\leq 200/\mu\text{l}$. Es ergeben sich daraus die Stadien A1-C3. Der Patient wird bei Progression seiner Krankheit stets neu eingruppiert, eine Rückstufung in eine

¹ Tabellarische Darstellung unter 2.3.1.1.1. und 2.3.1.1.2.

bessere Kategorie ist jedoch nicht möglich, auch wenn sich der klinische Zustand oder die CD4-Zellzahl gebessert hat.

2.3.2 Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten beschränkt sich auf Ergebnisse der Untersuchungen zu Baseline und Monat 12. Es wird sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt untersucht.

2.3.2.1 *Prüfung auf Normalverteilung*

Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Jede Variable wurde vor weiteren Berechnungen auf ihre Verteilung geprüft.

2.3.2.2 *Univariate Analysen*

Deskriptive Statistiken schlossen Berechnungen von Mittelwerten, Medianen, Quartilen und weiteren prozentualen Verteilungen ein.

2.3.2.3 *Bivariate Analysen*

Die drei Probandengruppen wurden stets auf die Unterschiede verschiedener Merkmalsausprägungen getestet. Kategoriale Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Square Tests miteinander verglichen. Der statistische Vergleich metrischer, nicht normalverteilter Variablen erfolgte, wenn alle drei Gruppen verglichen wurden, mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests, wenn nur zwei Gruppen verglichen wurden, mit Hilfe des Mann-Witney-U Tests. Bei vorliegender Normalverteilung wurde der t-Test angewendet.

2.3.2.4 *Software*

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Computerprogrammen IBM SPSS Statistics, Versionen 19-23 und Microsoft Office Excel, Versionen 2007 und 2013.

3 Ergebnisse

Die Studiengruppe schloss zu Beginn 761 Patienten ein, von denen 713 die Follow-Up Untersuchung zu Monat 6 abschlossen. 691 Patienten vollendeten Follow-Up Monat 12.

3.1 Demographie

255 Patienten waren HIV infiziert, 249 der Patienten Diabetiker und 257 Probanden gehörten zur Gruppe ohne chronische oder maligne Erkrankung. Der Altersmedian lag bei 59 Jahren, wobei der jüngste Patient bei Studienbeginn 50 Jahre und der Ältteste 88 Jahre alt war (Tabelle 9). Die Mehrheit der Probanden war jünger als 60 Jahre. Trotz Frequency-Matchings bezüglich des Alters bei der Probandenrekrutierung unterschied sich das Alter in den drei Gruppen

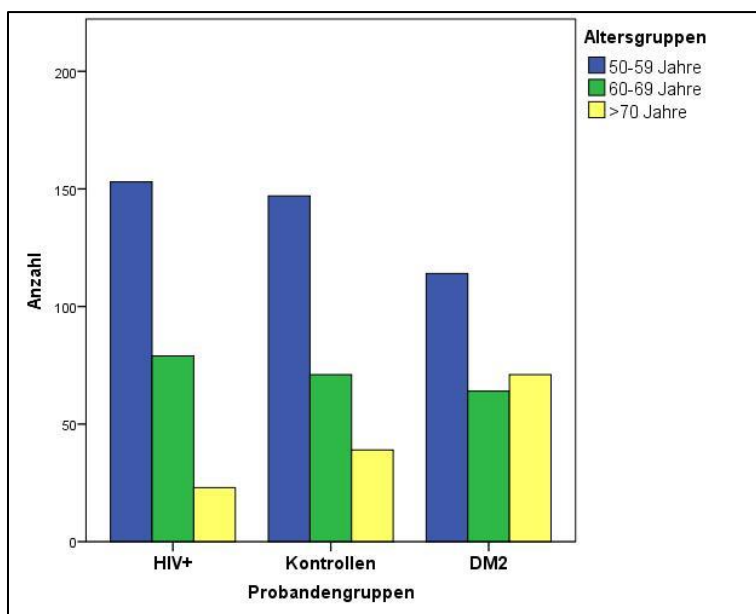


Abbildung 2 Balkendiagramm: Unterschiedliche Altersverteilung in den drei Probandengruppen HIV+, Kontrollen und DM2 trotz Frequency Matchings

signifikant (Abbildung 2). Die Gruppe der Diabetiker war mit im Median 61,0 Jahren älter als die Gruppe der HIV-Infizierten (58,1 Jahre) und die Gruppe der Kontrollen (58,4 Jahre). 78,2% der Studienteilnehmer waren männlich. In der Gruppe der HIV Infizierten wurden 43 Frauen eingeschlossen, in der Gruppe der Diabetiker 51 und in der Gruppe der Kontrollen 63. Damit lag der Frauenanteil in der Kontrollgruppe am höchsten. Aus Deutschland kamen 91% der Probanden, Einzelne aus anderen europäischen Ländern (n=4). Jeweils 1% der Probanden entstammte den Kontinenten Afrika, Amerika und Asien, einzelne Patienten (n=4) kamen aus arabischen Ländern, Australien oder Kanada.

Tabelle 9 Demographische Daten bei Studienbeginn

demographische Daten bei Studienbeginn		HIV +	DM2	Kontrollen	Gesamt
Anzahl Probanden	n (%)	255 (33,5)	249 (32,7)	257 (33,8)	761 (100)%
Alter	Median	58,1	61,0	58,4	59,1
	IQR	52,8-65,6	56,6-70,4	54,3-66,3	54,2-67,2
Geschlecht	♂ n (%)	210 (82,4)	197 (79,1)	193 (75,1)	600 (78,2)
	♀ n (%)	45 (17,6)	52 (20,9)	64 (24,9)	161 (21,8)

3.2 Komorbiditäten und Medikamente

3.2.1 Metabolische und kardiovaskuläre Parameter, Vorerkrankungen und Medikamente

3.2.1.1 *Body Mass Index und Adipositas*

An abdominaler Fettleibigkeit, gemessen am Bauchumfang (NCEP und IDF), litten zu Studienbeginn am häufigsten Probanden der Gruppe der Diabetiker. Der mediane Bauchumfang der DM2 unterschied sich signifikant von den anderen beiden Studiengruppen (106 cm DM2 vs. 93 cm HIV+ vs. 96 cm Kontrollen). Ebenso waren die HIV+ Probanden am seltensten von erhöhter abdominaler Fettleibigkeit betroffen. Analog zum Bauchumfang verhielten sich ebenfalls die Werte des Körpergewichts und des BMI (Abbildung 3). Die Diabetiker waren schwerer und hatten einen höheren BMI (29,7 kg/m² DM2 vs. 24,1 kg/m² HIV+ vs. 25,8 kg/m² Kontrollen). HIV-Infizierte hatten im Median das geringste Körpergewicht und den niedrigsten BMI. An Übergewicht (BMI \geq 25,00, WHO Definition) litten 60,2% der Probanden, darunter am häufigsten die Diabetiker (83,9%). Auch die Probanden der Kontrollgruppe waren häufiger übergewichtig als die HIV+ (59,4% vs. 38,4%).

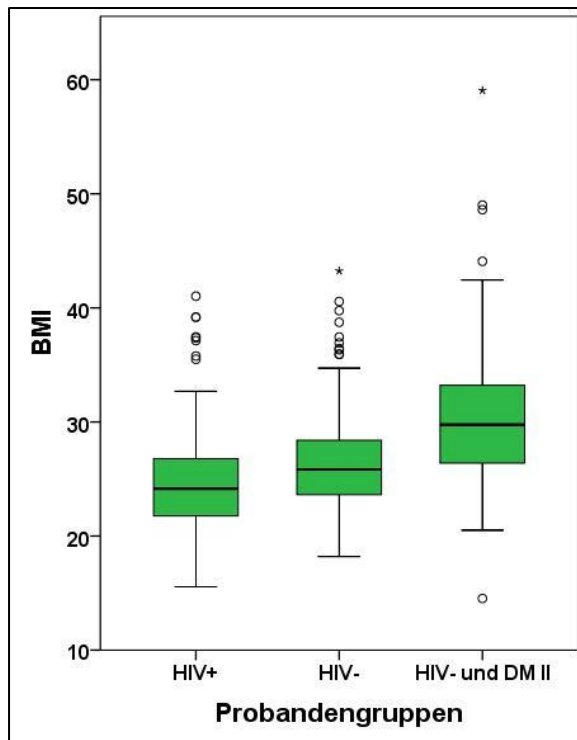


Abbildung 3 Boxplot Unterschied im BMI der drei Gruppen (Median, Box: IQR, interquartile range): Die Gruppe der HIV+ hat den signifikant niedrigsten BMI.

3.2.1.2 Blutfette und Fettstoffwechselstörungen

Bei der Befragung nach Fettstoffwechselstörungen konnten die Probanden Angaben zu ihren Vorerkrankungen in einem Patientenfragebogen machen und die behandelnden Ärzte dokumentierten in einem gesonderten Fragebogen die Vorerkrankungen. Aufgrund der zwei unterschiedlichen Angabemöglichkeiten in den Fragebögen, ergibt sich eine Diskordanz zwischen angegebenen Fettstoffwechselstörungen, die durch den behandelnden Arzt dokumentiert wurde und der Patientenangabe an erhöhten Blutfettwerten zu leiden.

Insgesamt waren bei 42,2% der Probanden laut Arztangaben zu Studienbeginn Fettstoffwechselstörungen dokumentiert worden. Probanden der Diabetikergruppe (57,3%) litten häufiger als Probanden der anderen Studiengruppen an Fettstoffwechselstörungen (33,3% HIV+, 36,6% Kontrollen). Die Studienprobanden mit Fettstoffwechselstörungen litten laut Arztangabe am häufigsten unter einer Hypercholesterinämie (18,3%) und Hyperlipidämie (14,2%). Am dritthäufigsten, aber dennoch viel seltener, trat die Hypertriglyzeridämie (2,4%) auf.

Addierte man zu den Arztangaben die Patientenangaben und die Patienten, die lipidsenkende Medikamente einnahmen, erhöhte sich die Prävalenz auf insgesamt 56,8% der Probanden. Im Detail waren 73,9% aus der Gruppe der Diabetiker, 47,1% der HIV-Infizierten und 49,8%

der Kontrollgruppe betroffen. Diabetiker waren signifikant häufiger als HIV+ und Kontrollen erkrankt (Tabelle 10).

Lediglich 24,7% der Probanden, davon am häufigsten die Gruppe der Diabetiker (38,5% DM2, 18,9% HIV+, 17,1% Kontrollen), nahmen zu Studienbeginn lipidsenkende Medikamente ein. Am häufigsten wurden Statine (89%, N=167) verabreicht, deutlich seltener Ezetimib (N= 11) und Fibrate (N= 11).

Die Inzidenz von Fettstoffwechselstörungen zum Studienmonat 12 lag bei 1,2% (N=9). Es erkrankten zwei Diabetiker, zwei HIV-Infizierte und fünf Probanden aus der Kontrollgruppe an einer Fettstoffwechselstörung (N=6 Hypercholesterinämie, N=3 keine Angaben zur Art der FSWS). Zu Studienmonat 12 nahmen 27,6% der Probanden lipidsenkende Medikamente ein.

Bei Betrachtung der Serumlipide der Probanden fiel auf, dass die Kontrollgruppe im Median die höchsten Werte für Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin hatte (Tabelle 10). Da von den Probanden aber lipidsenkende Medikamente eingenommen wurden, konnte allein aus den Werten der Serumlipide keine Aussage über die Häufigkeit von Hyperlipidämien getroffen werden. Ausgehend von der Tatsache, dass jeder Proband, der lipidsenkende Medikamente erhielt, an erhöhten Lipiden litt, ergab die Analyse der Laborwerte in Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme ein passenderes Bild. Analog zur Häufigkeitsverteilung vorbekannter Fettstoffwechselstörungen hatten die Diabetiker auch am häufigsten erhöhte Triglyzeride (TAG) und erhöhtes LDL-Cholesterin. Bezüglich des Gesamtcholesterins fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch beim HDL-Cholesterin wies die DM2 Gruppe die im Median niedrigsten Werte auf. Die HIV-Infizierten hatten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant höhere Triglyzeride und signifikant niedrigeres HDL-Cholesterin, doch bei Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin im Median bessere Werte (Tabelle 10).

Tabelle 10 Übersicht Blutfette, Fettstoffwechselstörungen und Lipidsenker: Die HIV-Infizierten hatten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant höhere Triglyzeride und signifikant niedrigeres HDL-Cholesterin, doch bei Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin im Median bessere Werte

		HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert *	p-Wert **
Cholesterin [mg/dl]	Median	213	226	199	0,000	0,051
	IQR	188-243	188,5-256,5	166,5-222,5		
Triglyceride [mg/dl]	Median	164	146	163	0,000	0,000
	IQR	117-249	96,5-207	112-220,5		
LDL-Chol [mg/dl]	Median	126,5	137	118	0,000	0,021
	IQR	102-154	114-161,5	92-137,5		
HDL-Chol [mg/dl]	Median	47	51	45	0,000	0,000
	IQR	39-58	44-63	38-55,9		
Lipidsenkende Medikamente	%	18,8	17,1	38,6	0,000	n.s.
➤ Statine	%	79,6	86,4	92,8		
Fettstoffwechsel- störungen	%	47,1	49,8	73,9	0,000	n.s.

* Vergleich der drei Gruppen ** Vergleich HIV+ und Kontrollen

3.2.1.3 Hyperglykämie und Glucosetoleranzstörung

Alle Probanden der Diabetikergruppe litten zu Studienbeginn entweder unter einer erhöhten Nüchtern-glucose oder nahmen antidiabetische Medikamente ein. Unter den HIV-Infizierten gaben 31 Probanden (12%) zu Studienbeginn an, dass sie an Diabetes mellitus Typ 2 leiden. Es ist nicht bekannt, ob der Diabetes bereits vor der HIV-Infektion aufgetreten war. Obwohl ein bekannter Diabetes als Ausschlusskriterium für die Gruppe der Kontrollen galt, gaben vier Probanden zu Studienbeginn an, unter Diabetes mellitus zu leiden. Keiner von ihnen litt laborchemisch unter einer Hyperglykämie und keiner von ihnen nahm antidiabetische Medikamente ein, weshalb von einem Ausschluss der Daten abgesehen wurde. Zu Studienbeginn nahmen 78,9% der DM2 und 8,6% der HIV+ eine antidiabetische Medikation ein. Die häufigsten verordneten Medikamente waren Biguanide, Insuline und Sulfonylharnstoffe sowie Kombinationstherapien.

Tabelle 11 Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 (DM2), mediane Nüchtern- Plasmaglukosewerte und Therapie mit Antidiabetika: Studiendesignbedingte Unterschiede in den drei Gruppen

		HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert*	p-Wert**
DM2	N (%)	31 (12)	4 (1,5)	249 (100)	0,000	0,000
Nüchtern-glucose	Median	93,0	91,0	123,5	0,000	n.s.
	IQR	85-101	84-98	102-148		
Antidiabetische Medikamente	%	8,6	0	78,9	0,000	0,000
➤ Biguanide	%	54,5	0	64,1		
➤ Insuline	%	40,9	0	42,2		

* Vergleich der drei Gruppen ** Vergleich HIV+ und Kontrollen

3.2.1.4 Arterieller Hypertonus

In der Baseline-Untersuchung lag der Median der gemessenen Blutdruckwerte nach Riva-Rocci bei 130/80 mmHg. Viele Patienten nahmen bereits blutdrucksenkende Mittel ein (75,4% DM2, 29,1% HIV+, 43,6% Kontrollen). Unter der Annahme, dass auch alle Probanden, die bereits antihypertensive Medikamente einnahmen, an einer arteriellen Hypertonie leiden, addierten wir unter Berücksichtigung kongruenter Angaben deren Zahl zu denjenigen, die selbst angegeben hatten erhöhten Blutdruck zu haben (45,2%) sowie den Arztangaben (31,9). Am häufigsten litten die Diabetiker (87,8%) unter Bluthochdruck. Die Kontrollgruppe war ebenfalls häufiger betroffen als die Gruppe HIV+ (66,5% Kontrollen, 53,2% DM2; $p=0,001$, Tabelle 12). Nur rund 12% der an Bluthochdruck erkrankten Diabetiker erhielten keine antihypertensiven Medikamente, während rund 24% der HIV+ und 23% der Kontrollen bisher keine Behandlung erhielten. Am häufigsten verordnet wurden Betablocker, ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten und Diuretika sowie Kombinationen der Wirkstoffe. Thrombozytenaggregationshemmer erhielten außerdem 17% der Patienten.

Tabelle 12 Prävalenz arterielle Hypertonie und deren medikamentöse Behandlung: Die Gruppe der DM2 ist am häufigsten betroffen, gefolgt von der Kontrollgruppe.

		HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert*	p-Wert**
Arterielle Hypertonie***	%	55,3	66,5	87,8	0,000	0,001
systolischer Blutdruck	Median	130	132	132	n.s.	n.s.
	IQR	120-140	120-144	120-144		
Antihypertensive Medikamente	%	29,1	43,6	75,4	0,000	0,002

* Vergleich der drei Gruppen ** Vergleich HIV+ und Kontrollen *** Patientenangabe + Arztangabe + Medikamenteneinnahme

3.2.1.5 Familienanamnese kardiovaskulärer Ereignisse, sportliche Aktivität, Alkohol- und Nikotinkonsum

Eine positive Familienanamnese bezüglich des Auftretens eines Herzinfarktes vor dem 60. Lebensjahr eines Angehörigen hatten 27,9% der Diabetiker, 25,9% der HIV-Infizierten und nur 15,3% der Kontrollen. Die Gruppenunterschiede sind hier stets signifikant, was bedeutet, dass die Probanden der DM2-Gruppe häufiger als HIV+ und Kontrollen ($p=0,000$), und HIV+ ebenfalls häufiger als die Kontrollgruppe ($p=0,009$) familiär belastet war (Tabelle 13).

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns waren noch 35,9% der HIV-Infizierten aktive Raucher oder hatten vor weniger als fünf Jahren mit dem Rauchen aufgehört (33,1% Kontrollen vs. 27,4% DM2). Etwa ein Drittel der Probanden gingen mindestens einer sportlichen Aktivität (mindestens zweimal pro Woche über mindestens sechzig Minuten) nach (35,7% HIV+ vs. 35,3% DM2 vs. 32,7% Kontrollen). Bezüglich des Rauchens und der sportlichen Aktivität unterschieden sich die drei Gruppen nicht wesentlich voneinander, wobei HIV+ Studienteilnehmer signifikant häufiger rauchten als DM2 Patienten. Einen regelmäßigen

Alkoholkonsum (> zweimal pro Woche) beobachteten wir bei 28% der Patienten, am häufigsten in der Kontrollgruppe.

Tabelle 13 Prävalenz weiterer kardiovaskuläre Risikofaktoren: Eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulären Vorerkrankungen haben vor allem DM2 und HIV+. Der Alkoholkonsum ist am höchsten in der Kontrollgruppe und HIV+ rauchen häufiger als DM2.

		HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert*	p-Wert**
Positive Familienanamnese	%	25,9	15,3	27,9	0,000	0,009
Raucher	%	35,9	33,1	27,4	n.s.	*** 0,027
Alkohol >2x/Woche	%	24,8	34,1	25,4	0,03	0,025
Sportlich aktiv*	%	35,7	32,7	35,3	n.s.	n.s.

*Vergleich der drei Gruppen **Vergleich HIV+ und Kontrollen ***DM2 vs. HIV+

3.2.1.6 Kardiovaskuläre Vorerkrankungen

Die Prävalenz von Herzkreislauferkrankungen, eingeschlossen Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, peripher arteriellen Verschlusskrankheiten, Gefäßstenosen, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz, lag bei Studieneinschluss bei 59,9% der Studienteilnehmer (43,1% HIV+, 82,7% DM2, 54,5% Kontrollen). Zum Zeitpunkt des Studienmonats 12 litten 61,6% unter einer Erkrankung des Herzkreislaufsystems. Eine koronare Herzerkrankung dokumentierten Ärzte bei 111 Probanden (14,6%), wovon 13,3% der HIV+ Patienten, 9,7% der Kontrollen und 20,9% der DM2 Patienten betroffen waren. Des Weiteren hatten bereits 16,3% der Diabetiker und 13,4% der HIV+ Patienten vor Studienbeginn einen Herzinfarkt erlitten (5,3% Kontrollen) und 8,8% der Diabetiker einen Apoplex (6,3% HIV+; $p=0,029$ vs. 5,7% Kontrollen, $p=0,003$, Tabelle 14). Die DM2 Probanden waren signifikant häufiger als die HIV+ ($p=0,016$) und die Kontrollen ($p=0,001$) an einer KHK erkrankt, wohingegen zwischen HIV+ und Kontrollen kein signifikanter Unterschied ($p=0,127$, Abbildung 4) bestand. Auffällig war hingegen, dass unter den HIV+ Probanden signifikant

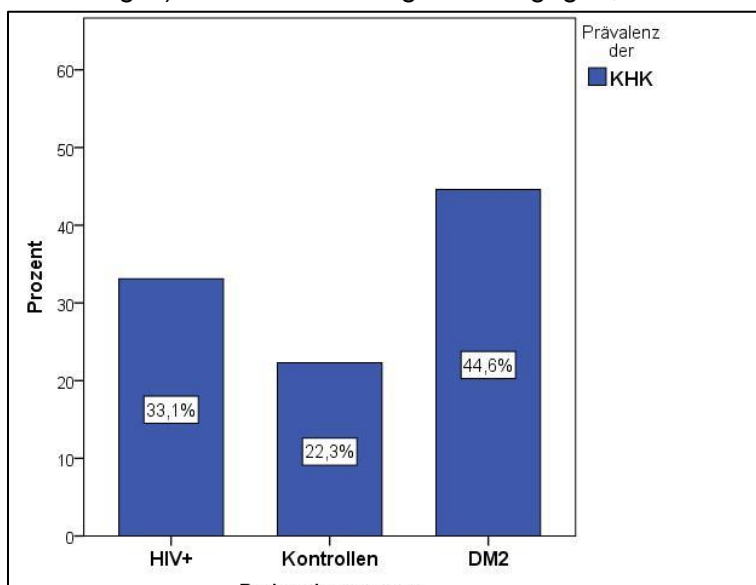


Abbildung 4 Prävalenz der KHK in den Probandengruppen: DM2 sind signifikant häufiger als HIV+ und DM2 an einer KHK erkrankt. Kein signifikanter Unterschied besteht zwischen HIV+ und Kontrollen

häufiger bereits Herzinfarkte aufgetreten waren ($p=0,038$) als unter den Kontrollen (Tabelle 14). Die Gruppe der Diabetiker war häufiger als HIV+ und Kontrollen schon einmal wegen einer kardiovaskulären Erkrankung stationär behandelt worden (23,8% DM2 vs. 18,5% HIV+ vs. 13,5% Kontrollen). Im Verlauf der Studie erlitt ein weiterer Patient einen Herzinfarkt, ein Patient eine Gefäßstenose, vier weitere erkrankten an einer pAVK und bei sieben Patienten wurde eine KHK diagnostiziert.

Tabelle 14 Prävalenz und Gruppenunterschiede verschiedener Komorbiditäten und Risikofaktoren in [%] (Auswahl): Die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen ist bei HIV+ häufig höher als in der Kontrollgruppe

	HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert*	p-Wert**	p-Wert***
FSWS¹	45,5	51,0	72,7	0,000	n.s.	0,000
CVD²	43,1	54,5	82,7	0,000	0,007	
KHK²	13,3	9,7	20,9	0,001	n.s.	0,016
BHD¹	55,2	66,5	87,8	0,000	0,006	
Z.n. Herzinfarkt)³	13,4	5,6	16,3	0,000	0,038	
positive Familienanamnese³	25,9	15,3	27,9	0,000	0,009	

* Vergleich der drei Gruppen **HIV+ vs. Kontrollen ***HIV+ vs. DM2

¹ Patientenangabe + Arztangabe + Medikamenteneinnahme ²Arztangabe ³Patientenangabe

3.2.2 Andere Vorerkrankungen

Weniger als 10% der Kohorte waren an Leberfunktions- oder Nierenfunktionsstörungen erkrankt, wobei die Diabetiker und HIV+ häufiger als die Kontrollgruppe betroffen waren. Die häufigsten Leberfunktionsstörungen waren die Steatosis hepatis (2,2%) und die Leberzirrhose (1,4%). Unter den Nierenfunktionsstörungen trat am häufigsten eine chronische Niereninsuffizienz (3,4%) auf oder es wurde eine systemische Erkrankung mit Nierenbeteiligung angegeben. Etwa 1,5% der Probanden litten an einer akuten oder chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), 3,5% an einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV), 7,2% hatten bereits eine HBV-Infektion durchgemacht und bei 2,2% war eine HCV-Infektion ausgeheilt. Eine maligne Grunderkrankung hatten mit 7,5% am häufigsten die HIV-Infizierten, dabei traten am häufigsten maligne Lymphome auf. 3,9% der Kontrollen, davon waren es ebenfalls am häufigsten maligne Lymphome, und 2,8% der Diabetiker litten außerdem an malignen Grundleiden. Andere auftretende Krankheiten waren Atemwegserkrankungen (9,1%), endokrine (8,2%) und gastrointestinale Erkrankungen (8,6%).

3.2.3 Charakteristika der HIV-Infizierten

Im Median war die Infektion der HIV+ Gruppe seit 10 Jahren bekannt (IQR = 5-15 Jahre). Aus der Risikogruppe homosexueller Männer (MSM) kamen 149 Probanden, 12 waren

Konsumenten intravenös applizierter Drogen und 1 Patient kam aus einem HIV-Endemiegebiet. Bei 30 Probanden war der Infektionsweg unbekannt, 54 hatten sich über heterosexuellen Kontakt infiziert und 4 Probanden über eine Bluttransfusion.

Nach CDC-Klassifikation lag bei 26,7% der HIV+ eine asymptomatische oder akute HIV-Infektion (A1-A3) vor, bei 43,1% eine symptomatische Infektion (B1-B3) und bei 30,2% das Stadium AIDS (C1-C3, Abbildung 7). Die absolute Anzahl der CD4-Zellen lag im Median bei 567/ml (IQR= 338-731) und der relative Anteil der CD4-Zellen an den Lymphozyten bei 26% (IQR= 20%-38%). Zu Monat 12 lag die absolute Anzahl der CD4-Zellen im Median bei 575/ml und der relative Anteil der CD4-Zellen im Median bei 28%.

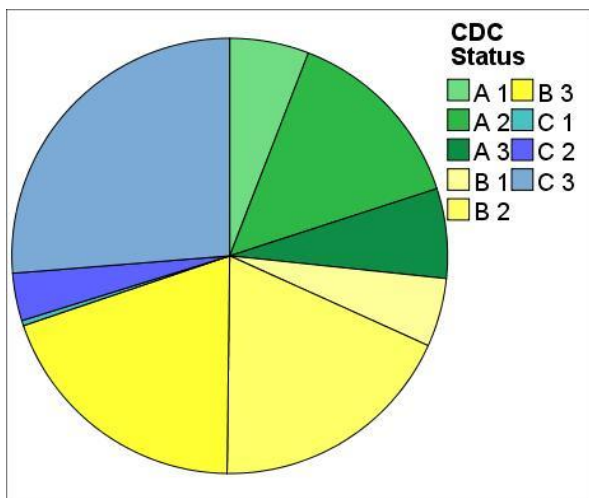


Abbildung 5 CDC-Status der HIV-Infizierten

Die mediane Viruslast (PCR oder b-DNA Test) lag bei 49 Kopien/ml (IQR:16-82 Kopien/ml, Tabelle 15). 84% der HIV+ hatten eine nicht mehr nachweisbare Viruslast von weniger als 39 Kopien/ml. 11% der HIV+ hatten unter ART eine Viruslast von mehr als 39 Kopien/ml und 5,1% eine nachweisbare Viruslast in ART-Pause oder vor antiretroviraler Therapie. Zu Studienmonat 12 hatten nur noch 66% der HIV-Infizierten eine nicht mehr nachweisbare Viruslast von weniger als 39 Kopien/ml.

Zu Studienbeginn waren 94,1% (n=240) unter ART, 4,3% (n=11) der Probanden gaben an bisher noch keine ART eingenommen zu haben (ART-naiv), 1,6% (n=4) der Probanden pausierten die antiretrovirale Therapie und zwei Probanden konnten keine Angaben machen. Zwar kann nicht nachgeprüft werden, ob die Probanden, die zu Studienbeginn angaben keine ART einzunehmen, ART-naiv waren, jedoch ist davon auszugehen, da im Fragebogen die Auswahlmöglichkeit ART-Pause ebenfalls zur Verfügung stand.

Tabelle 15: Eigenschaften der HIV-Infektion

		Median	IQR
CD4 absolut	Zellen/ml	576	338-731
CD4 relativ	%	26	20-38
Viruslast	Kopien/ml	49	16-82
Infektionsdauer	a	10	5-15

Zu Studienmonat 12 befanden sich 95,6% unter ART. Die meisten Patienten (92,1%) nahmen eine Kombination aus drei antiviralen Wirkstoffen ein, darunter 90,2% der Patienten mit zwei oder drei NRTI. 42,7% erhielten noch einen NNRTI und 44,3% einen PI. Entryinhibitoren und Integraseinhibitoren (INI) wurden seltener (<6% zu Baseline, < 9% zu Monat 12) eingesetzt. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass die ART-Regime nur Momentaufnahmen zum Zeitpunkt Baseline widerspiegeln, früher eingenommene ART unbekannt ist und auch keine Berechnung der kumulativen Zeit der ART-Therapie aus den Daten möglich ist.

Tabelle 16: ART- Regime zu Studienbeginn und Monat 12

ART	Baseline %	M12 %
NRTI + NNRTI	38,0%	38,5%
NRTI + PI	34,9%	32,9%
NRTI allein*	5,5%	6,0%
PI Kombination*	3,5%	3,0%
NRTI+NNRTI+PI	1,6%	2,1%
2 NRTI + INI	2,4%	3,4%
Andere Kombination mit INI	5,5%	8,5%
Kombination mit Entryinhibitor	2,0%	3,0%

*Kombination mehrerer Medikamente der gleichen Gruppe

3.3 Metabolisches Syndrom

Es wurde sowohl die Definition nach IDF als auch die Definition nach NCEP herangezogen, die unter 2.3.1. beschrieben wurden. Für die Erfassung der Stammfettleibigkeit lag uns der Wert Bauchumfang [cm] vor und für die Auswertung des Blutdrucks bei Studienvisiten erhobene Messwerte nach Riva-Rocci [mmHg]. Ebenso wurden laborchemisch die Werte Triglyceride [mg/dl], HDL-Cholesterin [mg/dl] und Serumglucose [mg/dl] erfasst. Um sicherzustellen, dass es sich um einen Nüchternblutzucker handelt, wurde von den Probanden ebenfalls angegeben, ob die Blutabnahme in nüchternem Ernährungszustand erfolgte. War dies nicht der Fall, wurde der Wert nicht in die Rechnung einbezogen. Wie in den Definitionen vorgegeben, wurden ein bereits diagnostizierter arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus Typ 2 und eine bereits bestehende Hypertriglyceridämie und die medikamentöse Behandlung

erhöhter Blutfette in die Berechnung einbezogen. Probanden, die also bereits lipidsenkende, antidiabetische oder antihypertensive Medikamente einnahmen, erfüllten automatisch das entsprechende Kriterium der Definition, auch wenn der bei Studienvisite erfasste TAG-Wert, Nüchternblutzucker oder Blutdruck nicht erhöht gewesen war.

Neben dem Vergleich der drei Studiengruppen miteinander erfolgte bei Signifikanz des 3-Gruppenvergleichs auch stets der Vergleich von nur zwei Studiengruppen miteinander unter Ausschluss der Dritten. Dies diente den besseren Analysemöglichkeiten der Gruppe der HIV-Infizierten im Vergleich mit den nicht chronisch kranken Kontrollen.

3.3.1 Prävalenz des MetS nach Kriterien der IDF

Es konnten die Risikofaktoren von 664 Patienten (87,3% der Studienteilnehmer) für die Berechnung der Prävalenz des MetS nach IDF-Kriterien herangezogen werden. Bei 97 Fällen lagen nicht ausreichend Daten vor, um die Definitionen auszuwerten. Nach IDF-Kriterien litten 53% der Studienteilnehmer zu Baseline unter dem MetS (Tabelle 16). 27,2% der Probanden erfüllten zwei zusätzliche Kriterien zur abdominalen Fettleibigkeit, 20% drei und 14,2% alle vier zusätzlichen Kriterien.

Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit werden die weiteren Erläuterungen zur Ausprägung des metabolischen Syndroms im Folgenden für beiden Definitionen nebeneinander erläutert.

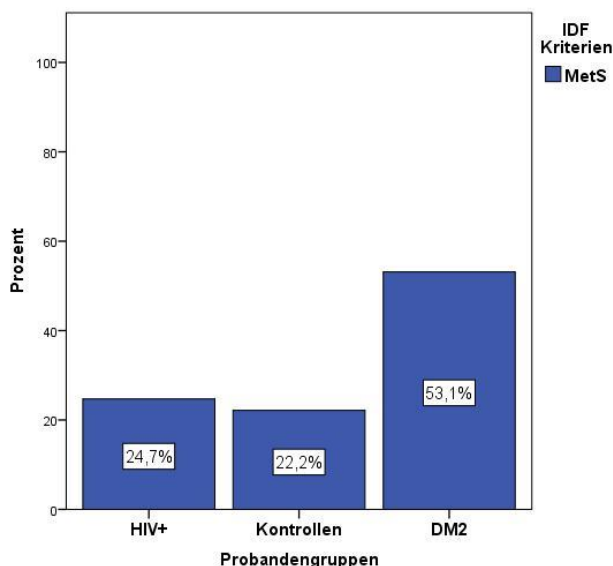


Abbildung 6 Prävalenz des MetS nach IDF Kriterien: HIV+ und Kontrollen sind gleich häufig betroffen.

3.3.2 Prävalenz des MetS nach Kriterien der NCEP

Für die Berechnung der Prävalenz des MetS nach NCEP-Kriterien konnten die Risikofaktoren von 711 Patienten (93,4% der Studienteilnehmer) herangezogen werden. Bei 50 Probanden lagen nicht ausreichend Daten vor, um die Definition anzuwenden.

Berechnete man die Prävalenz des MetS nach NCEP Kriterien, so erfüllten 45,3% der Studienteilnehmer die Risikofaktoren. 20,2% erfüllten die gerade notwendigen drei Risikofaktoren für die Diagnosestellung, während 15,1% vier Faktoren und weitere 6,8% alle fünf Faktoren erfüllten.

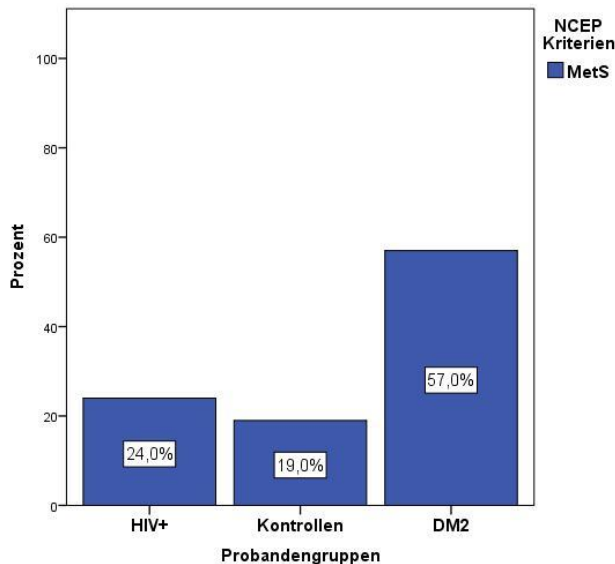


Abbildung 7 Prävalenz des MetS nach NCEP Kriterien: Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen HIV+ und Kontrollen.

DM2 Probanden litten am häufigsten von allen drei Gruppen unter dem MetS (76,9 % NCEP, 82,7% IDF, $p \leq 0,000$). Unter den HIV+ waren 31,0% (NCEP) bzw. 37,8% (IDF) und unter den Kontrollen 27,5% (NCEP) bzw. 37,5% (IDF) betroffen (Abbildungen 6,7, Tabelle 17). Ein Unterschied in der Prävalenz des metabolischen Syndroms ließ sich zwischen den Gruppen der HIV-Infizierten und der Kontrollen nicht feststellen ($p=0,228$ NCEP, $p=0,511$ IDF, Abbildungen 6+7).

Tabelle 17: Prävalenz und Gruppenunterschiede des MetS

Metabolisches Syndrom		Gesamt	HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert*	p-Wert**
NCEP	[%] N=567	45,3	31,0	27,5	76,9	0,000	n.s.
IDF	[%] N=567	53,0	37,8	37,5	82,7	0,000	n.s.

*Vergleich der drei Gruppen **HIV+ vs. Kontrollen

Die drei am häufigsten vorhandenen Risikofaktoren waren in der Gruppe der HIV-Infizierten erhöht Triglyzeride (67,1%), abdominale Fettleibigkeit (54,9% IDF) und Hypertonus (53,2%). In der Gruppe der Kontrollen lag am häufigsten der Risikofaktor abdominale Fettleibigkeit (IDF) vor, an zweiter und dritter Stelle Hypertonus und Hypertriglyceridämie. Qua definitionem wiesen 100% der Diabetiker den Risikofaktor gestörte Glucosetoleranz auf. Die nächst häufigsten Risikofaktoren in der Gruppe DM2 waren abdominale Fettleibigkeit (IDF) und Hypertonus. Für alle fünf Risikofaktoren erfüllte die Gruppe der DM2 am häufigsten die Kriterien der Definition ($p \leq 0,000$).

Tabelle 18 Zusammensetzung des Mets und Gruppenunterschiede der Kriterien des MetS: MetS der HIV+ ist geprägt von Fettstoffwechselstörungen und Glucosetoleranz, wohingegen die Kontrollen eher an hohem Blutdruck und Übergewicht leiden.

Metabolisches Syndrom		HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert*	p-Wert**
abdominale Fettleibigkeit IDF	[%]	54,9	75,3	88,6	0,000	0,000
abdominale Fettleibigkeit NCEP	[%]	22,1	32,2	53,8	0,000	0,009
Bluthochdruck	[%]	53,2	66,5	87,8	0,000	0,001
Hypertriglyceridämie	[%]	67,1	52,4	75,7	0,000	0,001
erniedrigtes HDL-Cholesterin	[%]	46,2	32,0	64,1	0,000	0,003
gestörte Glucosetoleranz	[%]	36,2	23,8	100	0,000	0,015

* Vergleich alle Gruppen **HIV+ vs. Kontrollen

Zwar haben die HIV+ nicht häufiger ein metabolisches Syndrom, aber sie erfüllen häufiger als die Kontrollen die Kriterien erniedrigtes HDL-Cholesterin, Hypertriglyceridämie und gestörte Glucosetoleranz. Die Kontrollen sind dagegen eher von arterieller Hypertonie und abdominaler Fettleibigkeit betroffen (Tabelle 18, Abbildung 8).

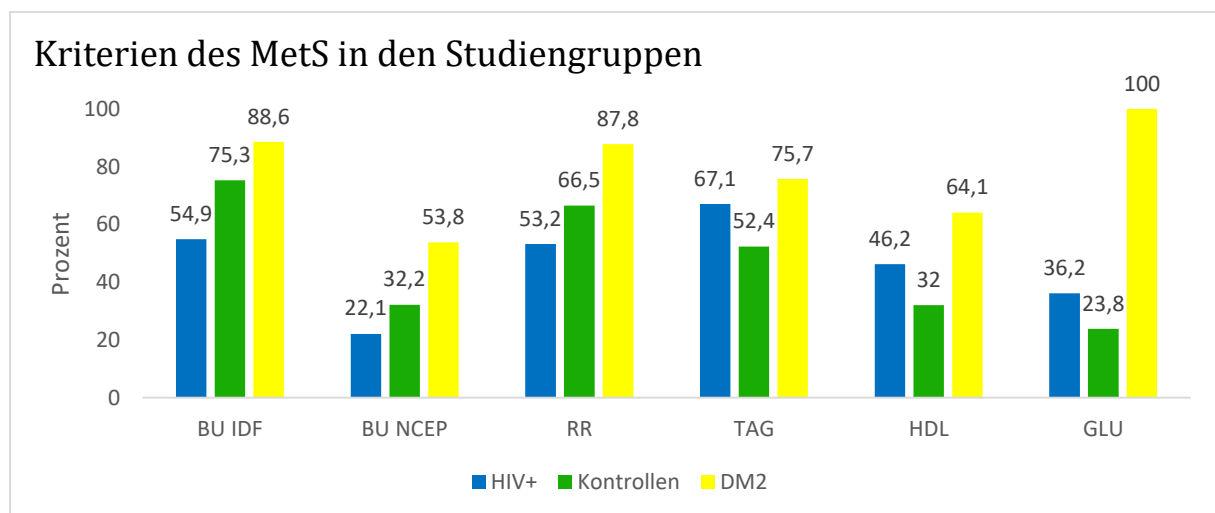


Abbildung 8 Häufigkeiten der erfüllten Kriterien des MetS in den Studiengruppen: MetS der HIV+ ist geprägt von Fettstoffwechselstörungen und Glucosetoleranz, wohingegen die Kontrollen eher an hohem Blutdruck und Übergewicht leiden. BU=Bauchumfang; RR=Bluthochdruck; TAG=Hypertriglyceridämie; HDL= erniedrigtes HDL-Cholesterin; GLU=gestörte Glucosetoleranz

3.3.3 Prävalenz des MetS stratifiziert nach Alter

Um herauszuarbeiten, ob HIV+ Probanden bereits in jüngeren Jahren am metabolischen Syndrom erkrankten als Probanden der DM2- und Kontrollgruppe, teilten wir die Population entsprechend des Altersmedian in eine junge Gruppe der 50 -59,0 Jährigen und eine alte Gruppe der > 59 Jährigen.

Im Alter über 59 Jahren haben 50% der HIV+ ein metabolisches Syndrom. Im Alter < 59 Jahren haben nur 30% der HIV+ ein metabolischen Syndrom ($p=0,002$). Kontrollen und Diabetiker

über und unter 59 Jahren waren gleich häufig vom MetS betroffen (Tabelle 19). HIV+ sind also eher erst im Alter über 60 Jahren vom MetS betroffen.

Die Prävalenz des MetS im Alter über 59 Jahren lag in der Kohorte nach den NCEP Kriterien bei 51,5% (63,5% IDF). Unter den HIV+ über 59-Jährigen litten 39,8% am MetS (49,5% IDF), 29,8% (42,5% IDF) der Kontrollen und 75,8% der Diabetiker (88,2% IDF). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollgruppe und HIV+ ($p=0,096$ IDF/ $p=0,216$ NCEP).

Tabelle 19 MetS nach NCEP/IDF stratifiziert nach Alter: Der Prävalenzunterschied zwischen den Altersgruppen ist in der HIV+ am deutlichsten. Die Kontrollgruppe ist im Alter unter 59 Jahren und über 59 Jahren gleich häufig vom MetS betroffen.

Prävalenz des MetS nach NCEP/IDF in den Studiengruppen		Gesamt	HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert*	p-Wert**
Alter < 59 Jahre	[%]	44,0/40,0	25,3/29,9	25,8/33,9	78,3/75,8	0,000/0,000	n.s./n.s.
Alter > 59 Jahre	[%]	51,5/63,5	39,8/49,5	29,8/42,5	75,8/88,2	0,000/0,000	n.s./n.s.
	p-Wert***		0,018/0,002	n.s./n.s.	n.s./0,02		

* Vergleich alle Gruppen **HIV+ vs. Kontrollen *** Vergleich der Studiengruppe (Spalte)

3.3.4 Prävalenz des MetS stratifiziert nach Geschlecht

Bei einer Geschlechterverteilung von 78,2% Männern und 21,8% Frauen unter den Studienteilnehmern ergab sich auch unter den Probanden mit MetS kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechtes, berechnete man das MetS nach IDF Kriterien (Tabelle 20): Unter den am MetS Erkrankten waren 22,2% Frauen und 77,8% Männer.

Tabelle 20 Geschlechterverteilung der am MetS erkrankten Patienten

Metabolisches Syndrom		Männer	Frauen	p-Wert*	HIV+ (♂/♀)	DM2 (♂/♀)	Kontrollen (♂/♀)	p-Wert*	p-Wert**
NCEP	[%]	85,7	14,3	0,000	34,8/13,6	81,2/61,5	31,2/15,4	0,000/0,000	n.s./n.s.
IDF	[%]	77,8	22,2	0,203	37,4/40,0	79,1/95,9	39,6/30,6	0,000/0,000	n.s./n.s.

* Vergleich alle Gruppen **HIV+ vs. Kontrollen

Die NCEP-Kriterien erfüllten die männlichen Probanden zwar prozentual kaum häufiger (NCEP 49,1% der Männer vs. IDF 52,5% der Männer), jedoch ergab sich hier ein signifikanter Unterschied zu den weiblichen Probanden. Die Frauen erfüllten nach NCEP-Kriterien nämlich wesentlich seltener (31,1% der Frauen) die Bedingungen des MetS, als nach IDF-Kriterien (56,5% der Frauen).

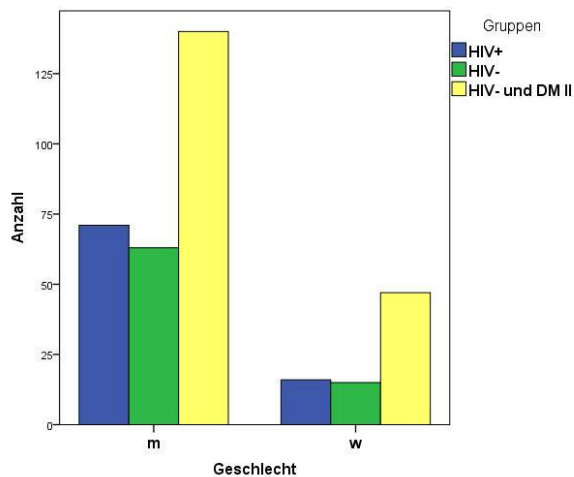


Abbildung 9 Prävalenz des MetS stratifiziert nach Geschlecht:

3.3.5 Metabolisches Syndrom - Längsschnitt bis Studienmonat 12

Untersuchungen im Längsschnitt an N=503 (N=533 NCEP) Probanden (72,8%, bzw. 77,1% der Studienteilnehmer, die das Follow-Up zu Monat 12 komplettierten) ergaben, dass zum Zeitpunkt des Studienmonats 12 deutlich mehr Studienteilnehmer unter dem metabolischen Syndrom litten (Tabelle 21). Nach IDF Kriterien erfüllten 59,6% die Kriterien des MetS (55% nach NCEP Kriterien). 216 Studienteilnehmer hatten zu Beginn der Studie ein MetS und litten auch zu Monat 12 noch darunter. Von 201 Studienteilnehmern, die zu Studienbeginn kein MetS aufwiesen, erfüllten N=55 die Kriterien zu Monat 12.

Weiterhin waren die Diabetiker am häufigsten vom MetS betroffen, während Kontrollen und HIV-Infizierte nach NCEP-Kriterien keine Unterschiede aufwiesen, bzw. nach IDF-Kriterien die Kontrollen sogar häufiger ($p=0,013$) betroffen waren (IDF: 43,2% HIV+ vs. 79,2% DM2 vs. 56,3% Kontrollen).

Tabelle 21 Prävalenz MetS zu Baseline und Monat 12: Die Prävalenz des MetS zu Monat 12 ist unter den Kontrollen gleich (NCEP), bzw. signifikant höher (IDF) als unter den HIV+.

		Baseline				Monat12				
Metabolisches Syndrom		Gesamt	HIV+	Kontrollen	DM 2	Gesamt	HIV+	Kontrollen	DM 2	p-Wert*
NCEP	[%]	45,3	31,0	27,5	76,9	55,0	46,3	44,1	72,7	0,000
IDF	[%]	53,0	37,8	37,5	82,7	59,6	43,2	56,3	79,2	0,013

*Vergleich der drei Gruppen Monat 12 **HIV+ vs. Kontrollen Monat 12

3.4 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Die Daten von N=457 männlichen Probanden (76,2% der Männer) und N=109 Studienteilnehmerinnen (67,7 % der Frauen) konnten wir nutzen, um mit Hilfe verschiedener Scores Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten einer KHK und das Erleiden eines Herzinfarktes zu schätzen. Da nicht von allen 566 Probanden alle erforderlichen Parameter für die Errechnung der Scores vorlagen, erhielten wir nur von einer deutlich geringeren Anzahl die Ergebnisse, die bei der jeweiligen Rechnung gesondert genannt werden.

3.4.1 Risiko der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit

Die Daten von 380 Männern und 98 Frauen waren vollständig und wurden in der Berechnung berücksichtigt. Probanden, die bereits an einer KHK litten, wurden ausgeschlossen.

Das mediane 10-Jahres-Risiko an einer KHK zu erkranken (Tabelle 22) lag nach dem FRS unter den männlichen Studienteilnehmern bei 13% (IQR: 8% - 16%) und unter den Studienteilnehmerinnen bei 8% (IQR: 5% - 13%). In der Gruppe der DM2 lag es mit 16% am höchsten, die HIV+ und HIV- erreichten ein medianes Risiko von 10%. Ein mindestens 10%iges Risiko in zehn Jahren eine KHK zu entwickeln, hatten 65,5% der Studienteilnehmer (69% bei Männern, 47% bei Frauen).

Tabelle 22 Medianes 10-Jahres KHK Risiko nach FRS: Das mediane 10-Jahres KHK Risiko nach FRS liegt bei 13% und ist bei DM2 signifikant höher als bei HIV+ und Kontrollen.

Medianes KHK Risiko			Gesamt	HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert*	p-Wert**
Männer	[%]	N= 380	13	10	10	16	0,000	n.s.
	IQR		8-16	8-16	8-13	10-25		
Frauen	[%]	N=98	8	7	6	14	0,000	n.s.
	IQR		5-13	5-10	5-8	10-20		

*Vergleich der drei Gruppen **HIV+ vs. Kontrollen IQR: Interquartilbereich

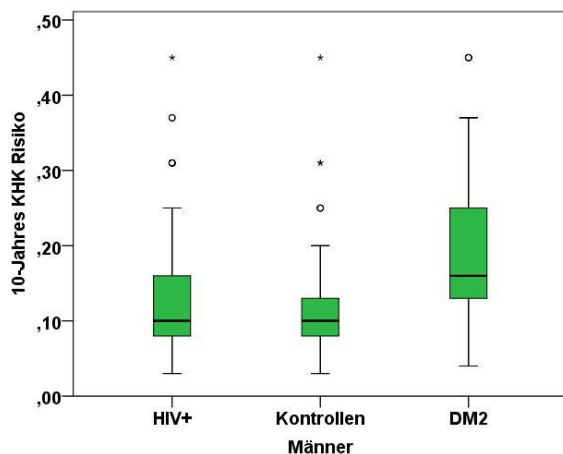


Abbildung 10 Boxplot des 10-Jahres KHK Risikos nach Framingham (Männer): Das mediane Risiko liegt bei 13%. HIV+ und Kontrollen sind gleich häufig betroffen.

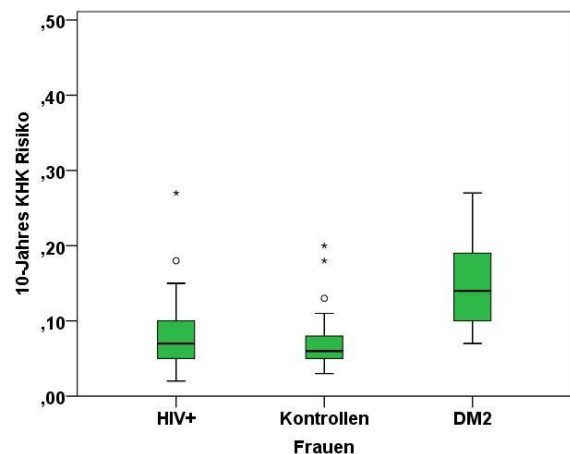


Abbildung 11 Boxplot des 10-Jahres KHK Risikos nach Framingham (Frauen): Das mediane Risiko liegt bei 8%. HIV+ und Kontrollen sind gleich häufig betroffen.

Wir definierten Risikogruppen, deren 10-Jahres Risiko über 10% (moderat) und über 20% (hoch) lagen (Tabelle 23). Bei Betrachtung der Risikogruppen fiel auf, dass Probanden der Diabetikergruppe in beiden Risikogruppen am häufigsten vertreten waren (>10% Risiko 87,3% der Diabetiker, >20% Risiko 38,6% der Diabetiker; $p \leq 0,000$). Ein moderates über zehnprozentiges Risiko hatten außerdem 54,4% der HIV-Positiven und 52,3% der Kontrollen (p -Wert: n.s.). Ein über zwanzigprozentiges Risiko für die Entwicklung einer KHK in den nächsten 10 Jahren hatten 15,8% der HIV-Positiven und 9,4% der Kontrollgruppe ($p=0,06$). Noch deutlicher wurde der Unterschied, wenn man die Probanden, die bereits an einer KHK litten oder einen Herzinfarkt in der Anamnese aufwiesen, zur Risikogruppe > 20% hinzufügte: 34,1% der HIV+ und 24,9% der Kontrollen gehörten dieser Hochrisikogruppe an ($p=0,031$).

Tabelle 23 FRS 10-Jahres KHK Risiko und Gruppenunterschiede: DM2 haben das höchste Risiko, gefolgt von der Gruppe der HIV+. Die Kontrollgruppe erfüllt signifikant seltener die Kriterien der Hochrisikogruppe.

FRS 10-Jahres KHK Risiko		Gesamt	HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert*	p-Wert**
> 10%	%	65,5	54,4	52,3	87,3	0,000	n.s
> 20%	%	24,3	15,8	9,4	38,6	0,000	0,06
Median ♂ (IQR)		13 (8-16)	10 (8-16)	10 (8-13)	16 (10-25)		
Hochrisikogruppe	%	39,5	34,1	24,9	57,1	0,000	0,031

*Vergleich der drei Gruppen **HIV+ vs. Kontrollen; IQR: Interquartilbereich; N=478, davon 171 HIV+, 149 Kontrollen, 158 DM2

3.4.2 Herzinfarktrisiko (Framingham Hard Coronary Heart Disease/PROCAM)

Da der Framingham Hard Coronary Heart Disease Risikoscore (FRS MI) nicht auf Patienten mit DM2 angewendet werden kann, lieferten nur N=341 Probanden ausreichend Daten zur Berechnung des 10 Jahres Herzinfarktrisikos (Tabelle 24). Probanden, die bereits an einer KHK litten oder bereits einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte aufwiesen, wurden bei der Berechnung nicht ausgeschlossen.

58,4% der Probanden hatten ein mehr als zehnprozentiges Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre einen Herzinfarkt zu erleiden, 22,4% sogar ein über zwanzigprozentiges Risiko. Das mediane Risiko lag für Männer bei 10% (IQR 8-16) und für Frauen bei 3% (IQR 1-6). Die Gruppen unterschieden sich nicht voneinander. Wir teilten alle Probanden außerdem in eine Hochrisikogruppe ein, wenn ihr Risiko über 20% lag, sie bereits an einer KHK erkrankt waren oder sie in der Vergangenheit bereits einen Herzinfarkt erlitten hatten. 23,7% der HIV- und 25,3% der HIV+ erfüllten die Kriterien der Hochrisikogruppe (Tabelle 26).

Tabelle 24 FRS MI 10-Jahres Herzinfarktrisiko und Gruppenunterschiede: Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der HIV+ und Kontrollen.

Medianes Herzinfarktrisiko		Gesamt	HIV+	Kontrollen	p-Wert*
Männer	[%]	10	10	10	n.s.
N=273	IQR	8-16	8-16	8-12	
Frauen	[%]	3	2,5	3	n.s.
N=68	IQR	1-6	1-6	2-6	

*HIV+ vs. Kontrollen IQR: Interquartilbereich; N=341

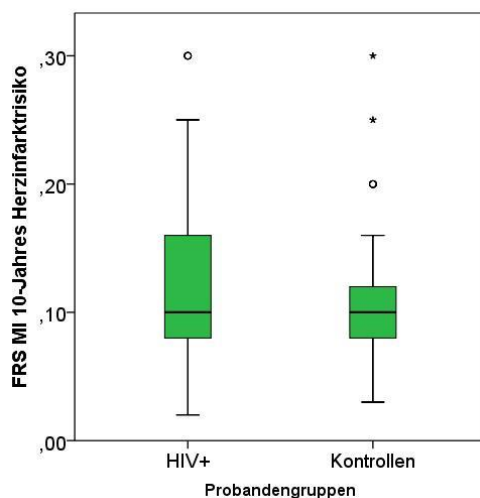


Abbildung 11 Boxplot des 10-Jahres Herzinfarktrisikos nach Hard Framingham: Der Median liegt in beiden Gruppen bei 10%.

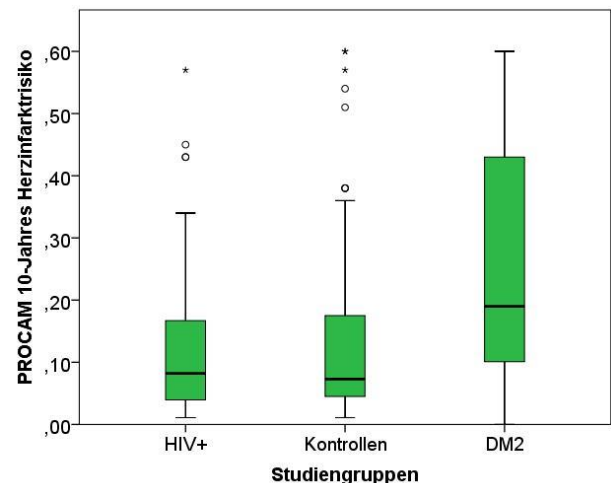


Abbildung 10 Bloxplot des 10-Jahres Herzinfarktrisikos nach PROCAM: Der Median liegt bei 12%. DM2 sind einem deutlich höheren Herzinfarktrisiko ausgesetzt als HIV+ und Kontrollen.

Tabelle 25 10-Jahres Herzinfarktrisiko nach PROCAM und Gruppenunterschiede

Medianes Herzinfarktrisiko PROCAM		Gesamt	HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert*	p-Wert**
Männer	[%]	12,0	8,2	7,3	19	0,000	n.s.
	IQR	5,4-25,4	4,0-16,7	4,5-18,3	10,1-43		

*Vergleich der drei Gruppen **HIV+ vs. Kontrollen; N=317 davon HIV+= 92, Kontrollen=95, DM2=130

Nach PROCAM lag das 10-Jahres Herzinfarktrisiko im Median bei 12% (N=317; Tabelle 25). Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer hatten ein über zwanzigprozentiges Risiko und mehr als Zweidrittel ein über zehnprozentiges Risiko. Die Gruppe der Diabetiker war signifikant häufiger betroffen als beide anderen Gruppen, zwischen denen sich kein Unterschied feststellen ließ (Tabelle 25).

Tabelle 26 stellt die Ergebnisse der drei Scores im Überblick dar.

Tabelle 26 Übersicht der Ergebnisse FRS KHK + MI und PROCAM Risiko: DM2 sind in allen Berechnungen am häufigsten von einem hohen Risiko betroffen. HIV+ gehören nach FRS KHK Score häufiger der Hochrisikogruppe an, als Probanden der Kontrollgruppe. Ein erhöhtes Herzinfarktrisiko lässt sich für sie jedoch nicht berechnen (FRS MI, PROCAM).

	[%]	Gesamt	HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert*	p-Wert**
Framingham KHK (FRS KHK)							
> 10% Risiko		65,5	60,1	55,6	87,2	0,000	n.s.
> 20% Risiko		24,3	16,9	10,2	35,5	0,000	0,06
Hochrisiko ***		39,5	34,1	24,9	57,1	0,000	0,031
Hard Framingham (FRS MI)							
> 10% Risiko		58,4	58,4	58,3	-	-	n.s.
Hochrisiko ***		24,5	25,3	23,7	-	-	n.s.
PROCAM							
> 10% Risiko		68,4	58,9	54,4	85,7	0,000	n.s.
Hochrisiko ***		53,4	45,8	40,7	68,8	0,000	n.s.

*Vergleich der drei Gruppen **HIV+ vs. Kontrollen ***Hochrisiko: Risiko > 20% oder KHK oder Herzinfarkt in der Vorgeschichte

3.4.3 Medianes 10-Jahres KHK Risiko stratifiziert nach Alter

Die Hypothese, dass HIV-Positive bereits in jüngerem Alter von einem hohen Framingham-Risiko betroffen sein könnten, konnten wir nicht bestätigen. Im Alter von 50-60 Jahren zählen 23,6% der HIV-Positiven und 24% der Kontrollgruppe zur Hochrisikogruppe (10-Jahres KHK Risiko > 20%, KHK und/oder Herzinfarkt in der Vorgeschichte) und im Alter zwischen 60-70 Jahren 45,5% der HIV-Positiven und 22% der Kontrollgruppe. Es ist festzustellen, dass im Alter über 70 Jahren alle HIV-positiven Probanden, die in die Analyse eingeschlossen werden konnten, der Risikogruppe >10% angehören und nahezu 70% der Hochrisikogruppe angehören. Die HIV-Positiven sind signifikant stärker von einem hohen Risiko im Alter über 60 Jahren ($p=0,007$) und im Alter über 70 ($p=0,038$) betroffen. Die Gruppe der Diabetiker ist im Alter bis 70 Jahre im Vergleich mit beiden anderen Gruppen dem höchsten Risiko ausgesetzt. Doch im Alter über 70 Jahre besteht zur Gruppe der HIV-Positiven kein Unterschied mehr.

Tabelle 27 Prävalenz eines erhöhten KHK-Risikos >20%, einer KHK und/oder eines Herzinfarktes nach FRS in den Altersgruppen 50-60 Jahren, 60-70 Jahren und über 70 Jahren: HIV+ sind in den Altersgruppen >60 Jahre signifikant stärker betroffen als nicht infizierte Kontrollen.

FRS Hochrisiko:		Gesamt	HIV+	Kontrollen	DM2	p-Wert*	p-Wert**
FRS > 20%, KHK und/oder HI in der Vorgeschichte							
50-60 Jahre	N=320	29,7	23,6	24,0	44,1	0,000	n.s.
60-70 Jahre	N=172	45,9	45,5	22,0	67,9	0,000	0,007
> 70 Jahre	N=100	60,0	68,8	34,8	67,2	n.s.	0,038

*Vergleich der drei Gruppen **HIV+ vs. Kontrollen

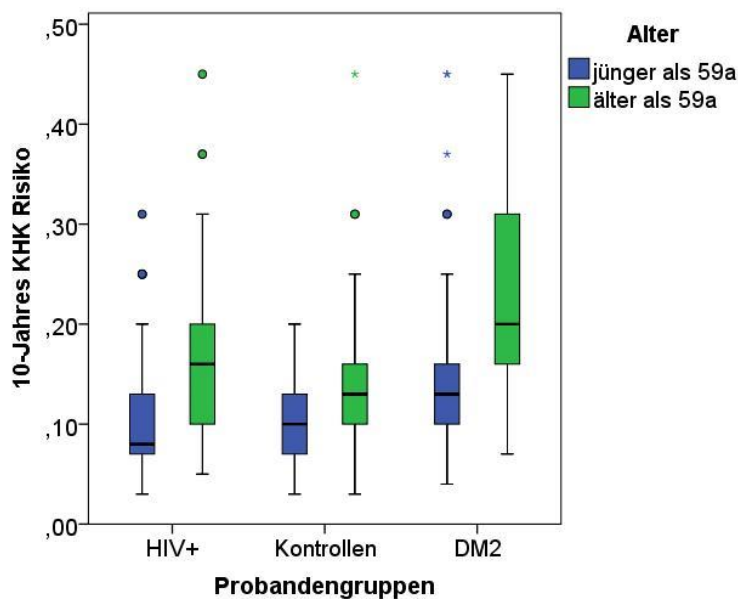


Abbildung 12 Boxplot 10-Jahres KHK Risiko stratifiziert nach Alter: HIV+ sind im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlicher im höheren Alter über 59 Jahren betroffen.

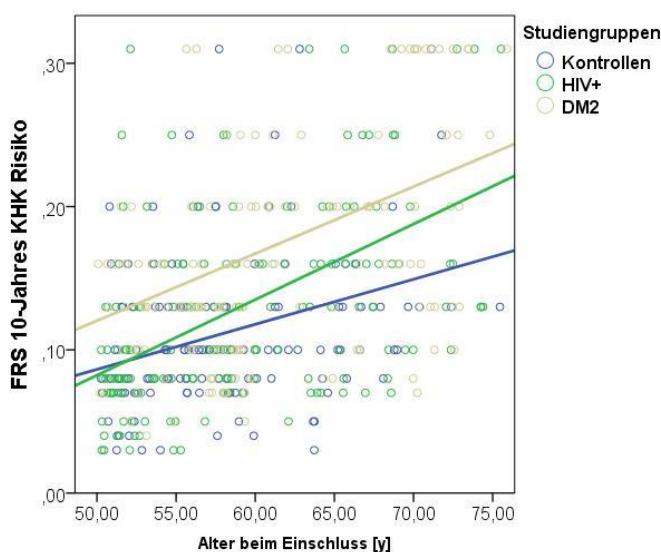


Abbildung 13: Das Histogramm zeigt den Anstieg des FRS 10 Jahres-KHK Risikos mit zunehmendem Alter in den drei Gruppen. Die grüne Gerade (HIV+) hat die größte Steigung und damit die deutlichste Risikozunahme mit steigendem Alter.

3.4.4 Medianes 10-Jahres KHK Risiko – Längsschnitt bis Studienmonat 12

Von N= 457 Probanden standen ausreichend Daten zum Zeitpunkt M12 zur Verfügung, so dass wir die Risikoscores nach Framingham und PROCAM anwenden konnten. Im Median lag das Risiko in 10 Jahren eine KHK zu entwickeln zum Zeitpunkt M12 der Studie bei 13,0% (IQR 3-16), identisch zu den Risiken bei Baseline.

Zu M12 waren N=23 Probanden Teil der Risikogruppe > 10% nach Framingham, die zum Zeitpunkt Baseline noch ein niedrigeres Risiko hatten. Das entspricht einer Inzidenz von 20,9% pro Jahr. Die Risikogruppe > 20% verzeichnete eine Inzidenz von (N=13) 5% pro Jahr.

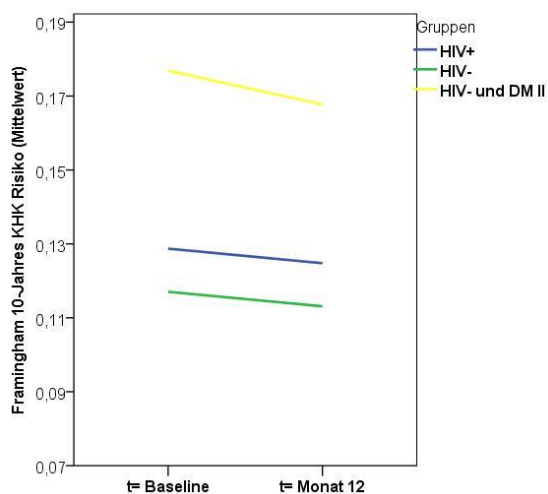


Abbildung 14 Entwicklung FRS KHK Baseline bis M12

Das Herzinfarktrisiko nach Hard Framingham lag zu Monat 12 im Median bei 10% (IQR 8-16) und damit gleich zu Baseline und nach PROCAM bei 9,1 (IQR 4,7-21,3) und damit niedriger als bei Baseline. Im statistischen Vergleich bei verbundenen Stichproben konnten wir allerdings keinen signifikanten Unterschied feststellen.

3.5 Subanalyse HIV+

Das größte Augenmerk der 50/2010 Kohorte liegt auf den HIV-Infizierten im Alter über 50 Jahren und ihren Komorbiditäten im Alter. Die bisherigen Kapitel verglichen die Gruppen der HIV+ mit einer anders chronisch erkrankten Gruppe und einer gleichaltrigen Gruppe Probanden, die nicht chronisch erkrankt sind.

Im Folgenden soll der Fokus nun allein auf die Gruppe der HIV-Infizierten gelegt werden, um im Detail mögliche Einflüsse der Infektion, der Therapie oder Begleitkrankheiten auf das kardiovaskuläre Risiko und die Entwicklung eines metabolischen Syndroms zu identifizieren.

3.5.1 Metabolisches Syndrom

3.5.1.1 Einfluss der ART

Der Einfluss der ART auf das Vorliegen eines MetS kann aus dieser Querschnittserhebung nicht evaluiert werden, da zum einen die ART-Historie der Patienten nicht vorliegt und zum anderen die aktuelle ART auf die metabolische Situation der Probanden zurückgeführt werden kann (Confounding-by-indication Bias). Aus diesen Gründen sind folgende Analysen zum Einfluss der ART nur deskriptiver Natur.

Patienten, die zum Zeitpunkt Baseline keine ART erhielten (N=11, ART-naiv), waren eher häufiger vom Metabolischen Syndrom (NCEP 54,5%, N=6; IDF 63,6%, N=7) – jedoch nicht signifikant häufiger ($p=0,084$; $p=0,069$) – betroffen, als Patienten unter ART (NCEP 29,8%, N=70; IDF 36,4%, N=79).

38% der HIV-Infizierten der Kohorte nahmen zu Baseline ein Regime bestehend aus NRTI+NNRTI ein, 35% eine Kombination aus NRTI + PI. Ein NRTI ist in 93% der Fälle Teil des ART-Regimes (vgl. Kapitel 3.2.3.). Nur Probanden, die eine Kombination aus zwei oder drei Proteaseinhibitoren einnahmen, gehörten zu denjenigen, die keinen NRTI in ihrer ART hatten (N=8).

Nach IDF-Definition waren Probanden mit NRTI basiertem Regime signifikant seltener (35,4%, N= 73) vom MetS betroffen, als Probanden ohne NRTI (58,3%, N= 24; $p=0,026$) und ohne ART (63,3%, N=11, Tabelle 28). Probanden mit Proteaseinhibitor im ART-Regime litten rechnerisch etwas häufiger, jedoch nicht signifikant häufiger am MetS (41,5% vs. 34,7%, Tabelle 28).

Tabelle 28 Prävalenz des MetS unter verschiedenen Substanzklassen der ART: Das ART-Regime zeigt kaum einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines MetS.

Prävalenz MetS		ohne ART	p-Wert	ART mit PI	ART ohne PI	p-Wert	ART mit NRTI	ART ohne NRTI	p-Wert	ART mit NNRTI	p-Wert
NCEP *	[%]	54,5	0,084	34,2	28,5	n.s.	29,6	44,0	n.s.	28,8	n.s.
IDF**	[%]	63,3	0,069	41,5	34,7	n.s.	35,4	58,3	0,026	34,0	n.s.

*N=246 **N=228

Bei genauerer Betrachtung der Medikamente Stavudin (N=4), Didanosin (N=9) und Zidovudin (N=3), während deren Einnahme es häufiger zu Glucosetoleranzstörungen kommen soll [71], konnten wir nicht feststellen, dass ein MetS häufiger auftrat.

3.5.1.2 Blutfette und Lipidsenker

Bei genauerer Untersuchung der Blutfettwerte ergaben sich folgende Unterschiede (Tabelle 29):

ART-naive Probanden hatten niedrigere Cholesterinwerte ($p=0,019$), aber auch niedrigere HDL-Werte ($p=0,021$) als Probanden unter ART. Probanden unter PI-Therapie waren signifikant häufiger von erhöhten Triglyzeriden ($p=0,023$) und erhöhtem Cholesterin ($p=0,000$) betroffen. Patienten unter NNRTI-Regime hatten höhere HDL- und niedrigere Triglyzeridwerte. Ebenso hatten Probanden mit Entryinhibitoren niedrigere Triglyzeride.

Tabelle 29 Entwicklung der Blutfette unter verschiedenen Substanzklassen der ART: Probanden unter PI Therapie haben signifikant erhöhte Cholesterin- und TAG-Werte. Probanden ohne ART niedrigere Cholesterinwerte.

Blutfette	(mg/dl)	Gesamt N=247	keine ART N=11	p-Wert	ART: ohne PI N=112	ART: mit PI N= 90	p-Wert	ART: mit PI zu M12 N=7	p-Wert
Cholesterin	Median	213	171	0,019	208	224	0,023	226	n.s.
	IQR	183-245	136-208		182-230	196-250		175-278	
HDL	Median	47	36	0,021	48	46	n.s.	44	n.s.
	IQR	38-58	32-45		40-58	37-59		33-55	
LDL	Median	126	93	n.s.	124	136	n.s.	157	n.s.
	IQR	102-154	77-140		98-151	110-162		103-187	
TAG	Median	170	171	n.s.	154	187	0,000	243	n.s.
	IQR	118-255	140-188		111-193	132-311		147-475	

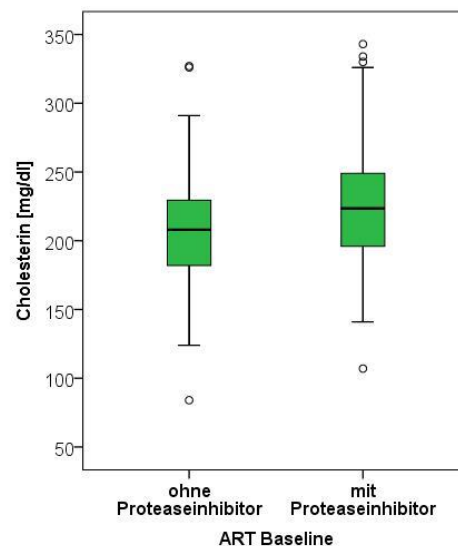
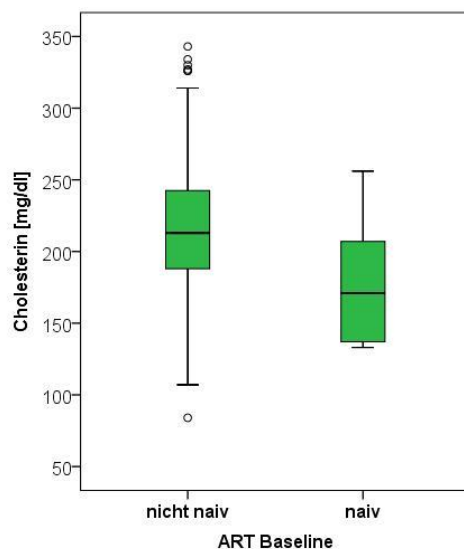


Abbildung 15 Boxplot: Niedrigere Serum- Cholesterinwerte bei Probanden ohne ART. ART naiv bedeutet hier, dass zum Zeitpunkt Baseline keine ART eingenommen wurde.

Abbildung 16 Boxplot: Erhöhtes Serum- Cholesterin unter PI Therapie

Zur Therapie erhöhter Blutfette wurden Statine, Fibrate oder Ezetimib eingesetzt. Es erhielten 28,8% der HIV+ Patienten mit erhöhten Triglyzeriden oder bekannter Fettstoffwechselstörung eine medikamentöse Therapie und 39,6% der Patienten, die an erniedrigten HDL-Werten leiden.

3.5.1.3 CDC-Status und Immunsystem

Von allen Patienten im Stadium AIDS litten 29,3% nach NCEP (42,9% IDF) Definition am MetS (Tabelle 30). Es bestand kein signifikanter Unterschied zu den asymptomatischen HIV-Infizierten. Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast waren nach NCEP Definition seltener vom MetS betroffen ($p=0,066$). Bezüglich absoluter oder relativer CD4-Zellzahl ergab sich kein Unterschied.

Tabelle 30: Es bestand kein Zusammenhang zwischen MetS und CDC-Stadium

Metabolisches Syndrom		AIDS	kein AIDS	p-Wert
NCEP	[%]	29,3	30,4	n.s.
IDF	[%]	42,9	35,7	n.s.

3.5.1.4 Geschlechterunterschiede

Die HIV+ Frauen waren gleich häufig vom MetS nach IDF Kriterien betroffen wie HIV+ Männer. Analog zur Analyse der gesamten Kohorte war der Unterschied nach NCEP Kriterien auch in der Subgruppe HIV+ signifikant: Während 34,8% der Männer die NCEP-Kriterien erfüllten, traf das nur für 13,6% der Frauen zu. Auch in der HIV+ Gruppe galt, dass die Frauen deutlich häufiger als die Männer an abdominaler Fettleibigkeit litten (Tabelle 31).

Tabelle 31: Abdominale Fettleibigkeit und MetS bei Männern und Frauen in der HIV+ Gruppe: Frauen sind deutlich häufiger von einem erhöhten Bauchumfang betroffen.

Metabolisches Syndrom		Männer	Frauen	p-Wert
NCEP	[%]	34,8	13,6	0,003
IDF	[%]	37,4	40,0	0,444
abdom. Fettleibigkeit				
NCEP	[%]	26,7	47,5	0,009
IDF	[%]	50,8	75,0	0,004

3.5.2 Kardiovaskuläres Risiko

3.5.2.1 Einfluss der ART

Während bei der Betrachtung des Metabolischen Syndroms wenige Unterschiede messbar waren, gab es in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko deutlichere Ergebnisse (Tabelle 32).

Im Median lag das FRS 10-Jahres KHK Risiko ART-naiver Probanden bei 8%. Dieses war zwar niedriger (vgl. 13% Probanden unter ART) aber nicht signifikant niedriger. Wie zu Beginn des Kapitels beschrieben kann dieser Effekt auch der Tatsache geschuldet sein, dass bei Vorliegen eines erhöhten kardiovaskulären Risikos eine ART eingeleitet wurde. Nur 12,5% der ART-naiven Probanden gehörten in die FRS-Hochrisikogruppe, während 34,7% der Probanden unter ART dazu zählten ($p = \text{n.s.}$). Kein Unterschied bestand im Vergleich des 10-Jahres Herzinfarkt Risikos für ART-naive Probanden. Zwar hatte keiner der ART-naiven ein

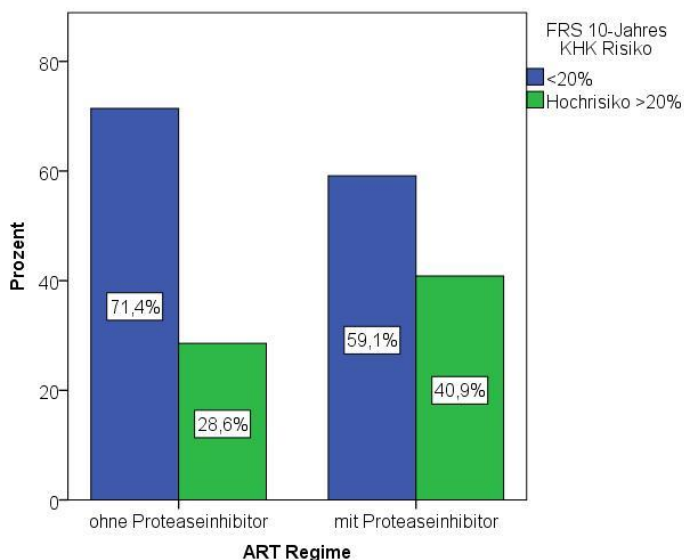


Abbildung19 Framingham 10-Jahres KHK Risiko mit und ohne Proteaseinhibitoreinnahme: Probanden mit PI im Therapieregime sind häufiger in der Hochrisikogruppe ($p < 0,05$).

Risiko > 20% einen Herzinfarkt in den nächsten 10 Jahren zu erleiden (PROCAM), doch statistisch konnte kein signifikanter Unterschied zu Patienten unter ART berechnet werden.

Probanden unter Proteaseinhibitorentherapie hatten häufiger ein mehr als zehnprozentiges ($p = 0,000$) und mehr als zwanzigprozentiges Risiko ($p = 0,045$) in den nächsten 10 Jahren eine KHK zu entwickeln und auch insgesamt einen höheren Framinghamriskscore als Probanden ohne PI (Abbildung 19): Im Median lag das KHK-Risiko mit PI im ART-Regime bei 13%, ohne lediglich bei 8% ($p = 0,008$). Das mediane Herzinfarktrisiko nach Hard Framingham lag mit PI bei 12% ohne bei 10% ($p = 0,093$).

Patienten ohne NNRTI im ART-Regime sind signifikant häufiger einem über zehnprozentigen Risiko nach Framingham ausgesetzt. Berechnungen für ART-Regime mit NRTI versus ohne NRTI brachten keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 32 Überblick: Einfluss der ART auf das kardiovaskuläre Risiko

Koronare Herzkrankheit	N=178	keine ART	p-Wert	ART + PI	ART ohne PI	p-Wert	ART ohne NNRTI	p-Wert
Framingham 10-Jahres KHK Risiko	Median IQR	8,0 5-16	n.s.	13,0 10-20	8,0 7-16	0,008	13,0 8-16	n.s.
Risiko > 10%**	[%]	25,0	0,047	71,8	39,8	0,000	62,7	0,006
Hochrisiko*	[%]	12,5	n.s.	40,9	28,6	0,045	36,1	n.s.
Hard Framingham 10-Jahres Herzinfarkt Risiko	Median IQR	9,0 8-10	n.s.	12,0 8-16	10,0 6-12	0,093	12 8-16	n.s.
Risiko > 10%**	[%]	42,9	n.s.	61,8	55,9	n.s.	60,4	n.s.
Hochrisiko*	[%]	14,3	n.s.	22,4	27,5	n.s.	22,8	n.s.
PROCAM 10-Jahres Herzinfarkt Risiko***	Median IQR	9,1 4,6-13,5	n.s.	9,1 4,6-18,3	6,9 3,5-14,3	n.s.	8,6 4-13,6	n.s.
Risiko > 10%**	[%]	40,0	n.s.	63,5	37,3	n.s.	57,6	n.s.
Hochrisiko*	[%]	0	n.s.	51,5	40,6	n.s.	44,9	n.s.

*Risiko > 20% und/oder KHK/Herzinfarkt in der Anamnese **und/oder KHK/Herzinfarkt in der Anamnese ***N=112

3.5.2.2 CDC-Status und kardiovaskuläres Risiko

Probanden mit symptomatischer HIV-Infektion (CDC B1-3 und C1-3) hatten im Vergleich zu asymptomatisch Infizierten ein erhöhtes KHK Risiko nach Framingham: 64,2% (p=0,003) hatten ein moderat erhöhtes, über zehnprozentiges Risiko eine KHK zu entwickeln. Auch ihr Herzinfarkt Risiko (HFRS) lag mit im Median 10% höher als das der nicht symptomatisch Infizierten (p=0,027). Der Risiko Score nach PROCAM zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 33).

Verglichen wir die Probanden, die bereits an AIDS erkrankt waren (CDC C1-3), mit den Probanden der CDC-Gruppen A+B, zeigten die Risikoscores nach Framingham keine Unterschiede. Lediglich der PROCAM-Score zeigte, dass Probanden im Stadium AIDS ein niedrigeres Herzinfarkt Risiko hatten, als die asymptomatisch Infizierten (4,7% vs. 9,1%, Median). Ebenso waren mehr asymptomatisch Infizierte in der Hochrisikogruppe >20% nach PROCAM als AIDS-Erkrankte (18% vs. 3,8%; p=0,071).

Im Vergleich der an AIDS-Erkrankten mit den asymptomatisch Infizierten (CDC-Stadium A1-3) ergaben sich keine Unterschiede bezüglich des kardiovaskulären Risikos.

Tabelle 33 Kardiovaskuläres Risiko im Verhältnis zum HIV Krankheitsstadium

Koronare Herzkrankheit		AIDS	p=Wert	symptom. HIV-Infektion*	p=Wert
Framingham 10-Jahres KHK Risiko	Median	10,0	n.s.	10	n.s.
	IQR	8-16		8-16	
Risiko > 10%	[%]	57,6	n.s.	64,2	0,03
Risiko >20%	[%]	22,0	n.s.	16,7	n.s.
Hard Framingham 10-Jahres Herzinfarkt Risiko	Median	12,0	n.s.	10	0,027
	IQR	8-16		8-16	
Risiko > 10%	[%]	47,1	n.s.	57,1	0,044
Risiko > 20%	[%]	9,8	n.s.	12,8	n.s.
PROCAM Herzinfarkt Risiko	Median	4,7	0,037	8,2	n.s.
	IQR	3,5-12		3,9-16,7	
Risiko > 10%	[%]	29,6	n.s.	39,7	n.s.
Risiko > 20%	[%]	3,8	p=0,071	14,1	n.s.

* CDC Stadium B+C vs. Stadium A

Probanden der Hochrisikogruppe > 10% Framingham KHK Risiko, waren durchschnittlich etwas länger mit dem HI-Virus infiziert (11 Jahre vs. 10 Jahre; p= 0,031). Die Dauer der Infektion hatte aber keinen Einfluss auf die Zugehörigkeit zu anderen Risikogruppen, die mit Hilfe der Scores berechnet wurden.

Bezüglich absoluter oder relativer CD4-Zellzahl oder Viruslast konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

3.5.2.3 Geschlechterunterschiede

HIV positive Frauen waren seltener von einem hohen KHK- und Herzinfarkt-Risiko betroffen. Im Median lag das Risiko für Frauen bei 7% (IQR 5-10) innerhalb von 10 Jahren eine KHK zu entwickeln (Männer 10%) und das mediane Herzinfarktrisiko lag bei 2,5% (Männer 10%).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1.1 Gruppe der Diabetiker

Ein metabolisches Syndrom wurde am häufigsten bei der Gruppe der Diabetiker diagnostiziert (76,9 % NCEP, 82,7% IDF), was mit der Tatsache erklärt werden kann, dass sich ein Typ 2 Diabetes häufig auf dem Boden eines Metabolischen Syndroms entwickelt und vice versa der diagnostizierte DM2 eine in der Definition auftretende Größe ist. Die Diabetiker erfüllten alle fünf Risikofaktoren (abdominale Fettleibigkeit, erhöhte TAG, erniedrigte HDL, Hypertonus, erhöhte Serumglucose oder DM2 Diagnose) häufiger als die beiden anderen Gruppen.

Ebenfalls bei der Betrachtung des kardiovaskulären Risikoprofils schnitt die Gruppe der Diabetiker in allen Analysen am schlechtesten ab. Sie waren häufiger in den Hochrisikogruppen bezüglich des Framingham 10-Jahres Risikos der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung (>20% Risiko und/oder Herzinfarkt/KHK in der Vorgeschichte: 57,1% der Diabetiker) und bezüglich des PROCAM 10-Jahres Risikos des Erleiden eines Herzinfarktes (>20% Risiko und/oder Herzinfarkt/KHK in der Vorgeschichte 68,8% der Diabetiker) vertreten.

Die Gruppe der Diabetiker war bei nahezu allen Untersuchungen am stärksten von metabolischen und kardiovaskulären Risiken betroffen. Sie waren am häufigsten an Adipositas, abdominaler Fettleibigkeit, Fettstoffwechselstörungen, erhöhten Triglyzeriden, erhöhtem LDL-Cholesterin, erniedrigtem HDL-Cholesterin, Bluthochdruck und selbstredend Glukosetoleranzstörungen erkrankt. Die Gruppe der Diabetiker hatte häufiger als HIV-Infizierte und nicht chronisch Erkrankte bereits eine diagnostizierte koronare Herzerkrankung oder andere Gefäßerkrankung (Apoplex, pAVK) und häufiger bereits einen Herzinfarkt erlitten. Sie nahmen häufiger als beide anderen Gruppen Medikamente zur Behandlung von Bluthochdruck, Glukosetoleranzstörung oder Fettstoffwechselstörungen ein. Auch ihre familiäre Belastung bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen war höher als in beiden anderen Gruppen.

4.1.2 Gruppe der nicht chronisch Erkrankten

Am metabolischen Syndrom litten 27,5% (NCEP) bzw. 37,5% (IDF) der nicht chronisch Erkrankten. Zweiundfünfzig Prozent hatten ein mehr als zehnprozentiges Risiko eine KHK zu entwickeln und 9,4% ein über zwanzigprozentiges Risiko. Sie waren seltener als die HIV+ Patienten und die Diabetiker in der Hochrisikogruppe 10-Jahres FRS Risiko >20% und/oder Herzinfarkt/KHK in der Vorgeschichte. Ihr Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden lag nach Hard

Framingham in sechzig Prozent der Fälle (PROCAM 54%) bei über zehn Prozent und in 23% (PROCAM 40%) der Fälle erfüllten sie die Kriterien der Hochrisikogruppe.

Die Probanden der Kontrollgruppe waren häufiger übergewichtig als die HIV+ (59,4% vs. 38,4%). Unter einer kardiovaskulären Vorerkrankung, wie zum Beispiel Bluthochdruck (67%) oder einer koronaren Herzerkrankung (10%), litten 55% der Kontrollgruppe. Sechs Prozent hatten bereits einen Herzinfarkt erlitten, 15% eine positive Familienanamnese bezüglich Herzinfarkten und 33% waren Raucher.

4.1.3 Gruppe der HIV-Infizierten

Unter den HIV+ waren 31,0% (NCEP) bzw. 37,8% (IDF) am metabolischen Syndrom erkrankt. Sie waren nicht häufiger betroffen als die Kontrollgruppe, jedoch war die Ausprägung ihres metabolischen Syndroms unterschiedlich, da sie andere Kriterien häufiger erfüllen als die nicht chronisch Kranken. Die HIV-Infizierten hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Blutdruckwerte und geringeren Bauchumfang und auf der anderen Seite signifikant niedrigeres HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyzeride und häufiger Glucosetoleranzstörungen.

Ein über zehnprozentiges Risiko in zehn Jahren eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln hatten 60% der HIV-Positiven. Ein über zwanzigprozentiges Risiko für die Entwicklung einer KHK in den nächsten 10 Jahren hatte 17% der HIV-Positiven. In der Hochrisikogruppe waren die HIV-Infizierten signifikant häufiger vertreten als die Kontrollen. Bezüglich des Erleidens eines Herzinfarktes in den nächsten 10 Jahren unterschieden sich beiden Gruppen nicht voneinander. 58% der HIV-Infizierten hatten ein über zehnprozentiges Zehnjahresrisiko in der Berechnung nach Hard Framingham, 59% nach PROCAM. Einem über zwanzigprozentigen Risiko waren 25%, bzw. 46% (PROCAM) der HIV+ ausgesetzt.

Im Median war die Infektion mit dem HI-Virus seit 10 Jahren bekannt und mehrheitlich über sexuellen Kontakt übertragen worden. Ein Drittel der Infizierten Probanden befand sich im Stadium der asymptomatischen Infektion, ein Drittel der Probanden im Stadium AIDS. Über 90% der Probanden nahmen antiretrovirale Therapie ein, 84% hatten eine nicht nachweisbare Viruslast < 39 Kopien/ml Blut. Die meisten Patienten (92,1%) nahmen eine Kombination aus drei antiviralen Wirkstoffen ein, darunter 90,2% der Patienten mit zwei oder drei NRTI. 42,7% erhielten noch einen NNRTI und 44,3% einen PI.

In der Gruppe der HIV-Infizierten waren 38% der Probanden übergewichtig, damit waren sie die Gruppe mit dem niedrigsten BMI und niedrigsten Körpergewicht. Die HIV-Infizierten waren gleich häufig wie die Gruppe der nicht chronisch Erkrankten von metabolischen Veränderungen wie Fettstoffwechselstörungen betroffen. Die HIV-Infizierten hatten aber im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöhte Triglyzeride und signifikant niedrigeres HDL-

Cholesterin, doch bei Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin im Median bessere Werte. Zwölf Prozent der HIV+ litten an Glucosetoleranzstörungen, 53% an erhöhtem Blutdruck, 36% waren Raucher und 13% hatten eine bereits diagnostizierte koronare Herzerkrankung. Signifikant häufiger als die Gruppe der Kontrollen hatten die HIV+ bei Studienbeginn bereits einen Herzinfarkt erlitten (13%) und eine positive Familienanamnese bezüglich Herzinfarkten (25,9%).

ART-naive Probanden hatten niedrigere Cholesterinwerte, aber auch niedrigere HDL-Werte als Probanden unter ART. Probanden unter PI-Therapie litten signifikant häufiger an erhöhten Triglyzeriden und erhöhtem Cholesterin. Patienten unter NNRTI-Regime hatten höhere HDL- und niedrigere Triglyzeridwerte.

Nach IDF-Definition des MetS waren Probanden mit NRTI basiertem Regime signifikant seltener vom MetS betroffen als Probanden ohne NRTI. Probanden mit Proteaseinhibitor im ART-Regime litten rechnerisch etwas häufiger, jedoch nicht signifikant häufiger am MetS (41,5% vs. 34,7%).

Im Median lag das 10 Jahres KHK-Risiko für HIV+ mit PI im ART-Regime bei 13%, ohne lediglich bei 8% ($p=0,008$). 72% der Probanden, die Proteaseinhibitoren einnahmen, hatten ein KHK Risiko $> 10\%$ und 40% erfüllten die Kriterien der Hochrisikogruppe (10-Jahres FRS-KHK Risiko $> 20\%$ und/oder Herzinfarkt/KHK in der Vorgeschichte). Das mediane 10-Jahres Herzinfarktrisiko nach Hard Framingham lag mit PI bei 12% ohne bei 10% ($p=0,09$).

Symptomatisch Infizierte hatten ein höheres KHK- und Herzinfarktrisiko als asymptomatische Patienten (Stadium CDC A), jedoch waren die Patienten im Stadium AIDS verglichen mit den Stadien A+B nicht häufiger, sondern eher seltener betroffen. Analysen bezüglich Viruslast oder CD-Zellstatus erbrachten keine Unterschiede.

4.2 Diskussion der Methodik

4.2.1 Studiendesign

Für die Auswertung der Studie standen Daten zu Baseline und Monat 12 zur Verfügung. Der Beobachtungszeitraum von 12 Monaten reichte nicht aus, um bedeutende Entwicklungen im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen oder metabolischer Risiken zu erkennen, weshalb der Fokus dieser Arbeit auf der Querschnittsanalyse der Gruppen zu Baseline lag.

Alleinstellungsmerkmal der 50/2010 Kohortenstudie war der hohe Altersmedian von 59,0 Jahren bei Studienbeginn. Keine andere uns bekannte Studie hatte bisher eine so „alte“ Gruppe HIV-Infizierter mit nicht chronisch Erkrankten und Diabetikern gleichen Alters bezüglich kardiovaskulärem Risiko und metabolischen Erkrankungen verglichen.

Trotz frequency matchings bei Einschluss gab es einen signifikanten Altersunterschied zwischen den Gruppen: Die Gruppe der Diabetiker war im Median älter als die beiden anderen Gruppen (61 Jahre vs. 58 Jahre), was klinisch jedoch keinen Unterschied machen dürfte. Die HIV-Infizierten waren nicht älter als die Gruppe der nicht chronisch Erkrankten.

In der Altersgruppe der 50-60 Jährigen fanden sich in der Gruppe der nicht chronisch Erkrankten möglicherweise mehr Menschen mit bereits diagnostizierten Vorerkrankungen aus dem kardiovaskulären Bereich als in der Allgemeinbevölkerung durchschnittlich in dieser Altersgruppe zu erwarten wären. Vorerkrankte dieses Alters suchen häufiger den Allgemeinarzt auf als Menschen ohne gesundheitliche Probleme und wurden deshalb eher für die 50/2010 Kohorte rekrutiert. Laut epidemiologischen Untersuchungen des Robert-Koch-Institutes [72] lebten 2013 in Deutschland 4,4% der Menschen im Alter von 50-59 Jahren mit einer KHK, unter den Männern 6,9%. Die Herzinfarkt Prävalenz lag bei 2,0%, bzw. 3,8% bei Männern. Die Gruppe der nicht chronisch Erkrankten im Alter zwischen 50-59 Jahren der 50/2010 Kohorte litten in 10,9% der Fälle an einer KHK und 7,4% hatten bereits einen Herzinfarkt erlitten. Mit 59,3% Hypertonikern erfüllten sie allerdings die Prognose des Robert-Koch-Institutes, die in der vergleichbaren Gruppe der Allgemeinbevölkerung ungefähr 60% Hypertoniker erwartete. [73]

Ein diagnostizierter Typ 2 Diabetes war Ausschlusskriterium für die Gruppe der nicht chronisch Erkrankten. Kein Proband der HIV- Gruppe nahm antidiabetische Medikamente ein und 8% (NCEP), bzw 23% (IDF) litten laborchemisch an einem erhöhten Nüchternblutzucker. In Deutschland liegt die Prävalenz des DM2 in der Altersgruppe der 55-74 Jährigen bei etwa 8%. Ebenso hoch schätzte das RKI, gestützt auf Daten des CORA-Survey 2000 die aktuelle Prävalenz des unerkannten Diabetes, also prädiabetischer Stoffwechselstörungen, in Deutschland in der vergleichbaren Altersgruppe zur 50/2010 Kohorte ein. Die Kontrollgruppe war also bezüglich kardiovaskulären Erkrankungen besonders in der Gruppe der 50-59 Jährigen stärker vorbelastet als die Allgemeinbevölkerung in Deutschland und lag aber mit 8-16% erwarteter Prävalenz von unerkanntem und erkanntem DM2 gleichauf mit der deutschen Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz von Typ 2 Diabetes lag in der HIV+ Gruppe bei 12%.

4.2.2 Bewertung der verschiedenen Scores

Die Definitionen des MetS nach IDF und NCEP wurden in den meisten Studien zur Berechnung des MetS verwendet. Die unterschiedlichen Prävalenzen zwischen IDF und NCEP - Definitionen sind auf die unterschiedlichen Grenzwerte für den erhöhten Bauchumfang zurückzuführen: 94 cm nach IDF vs. 104 cm nach NCEP für Männer und 80 cm nach IDF vs. 88 cm nach NCEP für Frauen. Die weiteren eingehenden Merkmale werden in beiden Definitionen identisch berechnet.

Frauen erfüllten sehr viel häufiger die Kriterien der Stammfettleibigkeit als Männer (IDF: 69,8% der Männer vs. 84,7% der Frauen; $p=0,000$). Die NCEP-Definition legte dem Kriterium abdominale Fettleibigkeit einen höheren Bauchumfang in cm zugrunde als die IDF Definition, den dann auch weniger Probanden erreichen (NCEP: 45,7% der Männer vs. 68,0% der Frauen; $p=0,000$).

Da in der IDF-Definition die Erfüllung des Kriteriums Stammfettleibigkeit zwingend war, erfüllten Frauen diese häufiger als die NCEP-Definition, in der andere Faktoren wie Blutfette oder Bluthochdruck stärker ins Gewicht fallen.

Beide Definitionen eigneten sich auch für die HIV+ Gruppe gut, auch wenn keine proinflammatorischen oder prothrombotischen Faktoren in die Berechnung eingingen. Es wurde häufig bemängelt, dass die Anwendung der Definitionen des MetS in vielen Studien inkonsequent durchgeführt wurde, zum Beispiel die eingenommenen Medikamente gegen Hypertonus oder Hyperlipidämie nicht berücksichtigt worden sind. Sowohl die Vorerkrankungen als auch die von den Probanden bereits eingenommenen Medikamente wurden bei der Anwendung der Definition in unserer Studie berücksichtigt, was neben dem hohen Altersmedian zu der hohen Prävalenz des MetS in der 50/2010 Kohorte beitrug. Dennoch handelte es sich bei den erhobenen laborchemischen Werten um Momentaufnahmen, die Schwankungen unterlegen haben können. Einen zweiten Messzeitpunkt zum Zeitpunkt Baseline gab es nicht, wie zum Beispiel von Worm et al. in der Diskussion der Auswertung der Ergebnisse der D:A:D study group gefordert wurde. [52]

Zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos wurden die international anerkannten Risikoschätzalgorithmen der Framingham Heart Study [20] und der Münster Heart Study [69] verwendet. Zwar wurde erst kürzlich ein speziell für HIV-Infizierte angepasster Risikoscore der D:A:D study group veröffentlicht, jedoch konnte er aufgrund der Vergleichsgruppen HIV- und DM2 in unserer Studie nicht angewendet werden.

Die D:A:D study group zeigte in ihrer großen Kohortenstudie, dass HIV+ Patienten unter ART nach dem Framingham Modell ein zu niedriges KHK- Risiko zugeordnet wurde und HIV+ Patienten, die keine antiretrovirale Therapie einnahmen, ein zu hohes Risiko adjustiert wurde. [74] Daher entwickelten sie einen Algorithmus zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos HIV-Infizierter, der spezielle Risikofaktoren wie die antiretrovirale Therapie und Immunstatus einberechnete und adjustierte die konventionellen Risikofaktoren auf ihre Kohorte von HIV-Infizierten.

In vielen Studien wurden die Berechnungen und Ergebnisse der drei Risikoscores Framingham, PROCAM (Münster) und D:A:D score nebeneinander gestellt, um ihre Vergleichbarkeit zu beurteilen. [75] Der D:A:D score schien zwar für HIV-Infizierte verlässlicher

als PROCAM oder Framingham das Herzinfarktrisiko einschätzen zu können, jedoch war er für unsere Studie ungeeignet, da es um den Vergleich der HIV-Infizierten mit nicht- Infizierten ging. Wir erhielten bei der Anwendung dreier verschiedener Scores zur Berechnung von KHK- und Herzinfarkt-Risiko (Framingham, Hard Framingham, PROCAM) verschiedene Ergebnisse. Zumeist bestand kein Unterschied zwischen den Studiengruppen, doch bei der Anwendung des Framingham Risiko Scores unter Berücksichtigung der bereits koronarsklerotisch vorerkrankten Probanden in einer Hochrisikogruppe sahen wir ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für die HIV+ im Vergleich zur Kontrollgruppe. Unter unseren Probanden litten bei Einschluss bereits 15% an einer koronaren Herzerkrankung und 60% unter einer Erkrankung des kardiovaskulären Systems.

Die Probanden der 50/2010 Kohorte waren zwischen 50 Jahren und 89 Jahren alt. Die Risikoscores nach Framingham wurden validiert für die Anwendung an Personen bis zum 75. Lebensjahr und der PROCAM-Score für Personen zwischen 35 Jahren und 65 Jahren. Ob die Scores bei den deutlich älteren Probanden unserer Kohorte eine zuverlässige Risikoschätzung lieferten, ist daher ungewiss.

Auf die Gruppe der Diabetiker durfte der FRS MI Score nicht angewendet werden. Sie wurden von der Berechnung ausgeschlossen. Der PROCAM-Score wurde nur bei männlichen Probanden angewendet. Außerdem ausgeschlossen wurden Probanden, von denen nicht alle benötigten Variablen zur Risikoberechnung vorlagen. Probanden, die eine KHK in der Anamnese mitbrachten, wurden bei der Berechnung des FRS KHK Risikos ausgeschlossen, in die Hochrisikogruppe jedoch wieder mit einbezogen. Das Herzinfarktrisiko nach PROCAM und FRS MI wurde auch für Vorerkrankte Probanden berechnet.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Metabolisches Syndrom

Nguyen dokumentierte in einem aktuellen Review, das die Ergebnisse zahlreicher Studien zum MetS bei HIV-Infizierten zusammenfasste, die durchschnittliche Prävalenz des MetS unter HIV-Infizierten nach den international am häufigsten angewandten Definitionen (NCEP, IDF, EGIR) mit 16,7%-31,3% (vgl. Kapitel 1.2., Tabelle 4). Die Spannbreite der Prävalenz von 17%-46% war vergleichbar mit der Prävalenz des MetS in der Allgemeinbevölkerung. [76]

Auch in der 50/2010 Kohorte lag die Prävalenz des MetS bei HIV+ nicht höher als bei HIV- über 50 Jährigen in Deutschland.

HIV+ hatten häufig einen gestörten Lipidmetabolismus und ein höheres Risiko für Glucosetoleranzstörungen aufgrund der ART und der Infektion selbst [7, 71, 77]. Die Prävalenz des MetS stieg bei HIV+ und HIV- mit dem Alter an.

Wir vermuteten, dass aufgrund der Zunahme der kardiovaskulären Risikofaktoren im Alter, betreffend Bluthochdruck, Fettleibigkeit, Lipid- und Glucosestoffwechselstörungen in der Allgemeinbevölkerung und dem zusätzlichen Einfluss der ART und der Inflammation durch die Infektion selbst, die Gruppe der HIV+ im Vergleich zu HIV- unter einer höheren MetS Prävalenz im Alter über 50 Jahren leiden würde. Die 50/2010 Kohorte zeigte aber keinen solchen Unterschied zwischen HIV+ und HIV- Probanden, wohl aber eine unterschiedliche Ausprägung des MetS geprägt durch unterschiedliche Risikofaktoren.

War die Kontrollgruppe der 50/2010 Kohorte kränker als die Allgemeinbevölkerung?

Die Prävalenz des MetS in der NHANES Kohorte lag bei den über 60 Jährigen zwischen 40%-56%. [15] Die Prävalenz des MetS der 50/2010 Kohorte im Alter über 60 Jahren lag bei 51,5% NCEP (63,5% IDF), bei den HIV+ im gleichen Alter bei 39% und in der Kontrollgruppe bei 29%, während mehr als 75% der Diabetiker betroffen waren. Der Vergleich mit der NHANES Kohorte bekräftigte, dass die Kontrollgruppe der 50/2010 Kohorte im Alter über 60 Jahren nicht überproportional stark an metabolischen Störungen litt.

Wurden HIV+ häufiger und früher behandelt?

In unsere Berechnung des MetS ging jegliche relevante medikamentöse Therapie ein: Antihypertensiva, Antidiabetika und lipidsenkende Medikamente. Nahm ein Proband Medikamente dieser Gruppen ein, so galt das entsprechende Kriterium, das in das MetS einging, als erfüllt, auch wenn die Labormesswerte normal waren. Lipidsenker nahmen 18,8% der HIV+ und 17,1% der Kontrollen, 29% der HIV+ und 43,6% der HIV- nahmen Antihypertensiva ein. Die sportliche Aktivität war in allen drei Gruppen vergleichbar hoch.

Wie hoch war die Therapiequote bei Lipidstoffwechselstörungen und Glucoeseintoleranz?

40% der HIV+ und 34,4% der Kontrollen mit Fettstoffwechselstörung nahmen lipidsenkende Medikamente ein. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Therapiequote von Fettstoffwechselstörungen, wohl aber bei den Hypertonikern. Nur 55,2% der HIV+ und dagegen 65,1% der HIV- Hypertoniker nahmen antihypertensive Medikamente ein.

78% der HIV+ mit einer erhöhten Nüchternglucose erhielten keine antidiabetischen Medikamente und keiner der Probanden der Kontrollgruppe nahm antidiabetische Medikamente ein. Die Häufigkeit von Glucosetoleranzstörungen oder prädiabetischen Stoffwechselstörungen lag in der Kontrollgruppe bei den mit der Allgemeinbevölkerung

vergleichbaren 8-23%. Probanden mit prädiabetischer Stoffwechsellage wurden also nicht aufgrund des Studiendesigns künstlich aus der Kontrollgruppe verdrängt. Die Therapiequote von Glucosetoleranzstörungen war in beiden Gruppen äußerst niedrig.

Zwar handelte es sich um einmalig erhobene Messwerte, jedoch wurden die Behandlungsmöglichkeiten von Hypertonus und Glucosetoleranzstörungen bei HIV-Infizierten und HIV- noch zu wenig ausgeschöpft.

Nach der Erläuterung möglicher confounder konnten wir nun feststellen, dass die HIV-Infizierten der 50/2010 Kohorte nicht häufiger am MetS litten als gleichaltrige nicht Infizierte. Das metabolische Syndrom trat bei HIV-Infizierter allerdings in einer anderen Ausprägung auf: Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten sie signifikant niedrigere Blutdruckwerte und geringeren Bauchumfang und auf der anderen Seite signifikant niedrigeres HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyzeride und häufiger Glucosetoleranzstörungen.

Die in der Literatur bereits häufig beschriebenen Felder der Fettstoffwechsel - und Glucosetoleranzstörungen [27] bestimmten auch in der 50/2010 Kohorte die Ausprägung des MetS der HIV-Infizierten. Ebenso in der Literatur beschrieben wurden die häufig niedrigere Körperfettmasse, bzw. das geringere Verhältnis von Bauch – zu Hüftumfang bei HIV-Infizierten [40], das ebenfalls auf die 50/2010 Kohorte zutraf.

Andererseits konnten wir bestätigen, dass gerade Frauen, egal ob HIV+ oder HIV-, häufiger als Männer das Kriterium der abdominalen Fettleibigkeit erfüllten und sie daher aufgrund der Definition nach IDF häufiger vom MetS betroffen sind, als nach NCEP.

Einfluss der HIV-Infektion und ART

Eigenschaften der HIV-Infektion selbst zeigten keinen Einfluss auf die Prävalenz MetS in der 50/2010 Kohorte. Weder zunehmende Dauer der Infektion, niedrige absolute oder relative CD4-Zellzahlen noch CDC-Stadium erhöhten das MetS Risiko. Einzig die nicht nachweisbare Viruslast zeigte einen signifikant protektiven Effekt. Probanden mit PI im ART-Regime waren häufiger, aber nicht signifikant häufiger, vom MetS betroffen. Die Einnahme der NRTIs Stavudine, Didanosine oder Zidovudine, die von De Wit et al. als diabetogen eingestuft wurden [71], führte nicht häufiger zu einer gestörten Glucosetoleranz oder dem MetS. ART-naive Probanden waren allerdings signifikant häufiger vom MetS betroffen, was auf die nicht supprimierte Viruslast zurückgeführt werden könnte.

Bonfanti et al. fanden in der HERMES Studie Hinweise, dass das MetS sowohl mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium der Infektion, einer erhöhten Viruslast als auch einer erniedrigten CD4-Zellen in Zusammenhang steht. Hier zeigten ART-naive Probanden gestörte Lipid- und Glucosestoffwechselfparameter [49]. Doch im Gegensatz zu Bonfanti hatten Worm

und die D:A:D study group in ihrer großen Kohortenstudie keinen Einfluss der HIV-spezifischen Parameter Viruslast und Immunstatus auf das MetS gefunden [78].

Folgende Unterschiede konnten zwischen ART-naiven und Patienten unter ART bezüglich Lipidstoffwechsel und Glucosetoleranz in der 50/2010 Kohorte gefunden werden.

ART-naive Probanden hatten niedrigere Cholesterinwerte, aber auch niedrigere HDL-Werte als Probanden unter ART. Probanden unter PI-Therapie litten signifikant häufiger an erhöhten Triglyzeriden und erhöhtem Cholesterin. Patienten unter NNRTI-Regime hatten höhere HDL- und niedrigere Triglyzeridwerte. Nach IDF-Definition des MetS waren Probanden mit NRTI-basiertem Regime signifikant seltener vom MetS betroffen als Probanden ohne NRTI. Probanden mit Proteaseinhibitor im ART-Regime litten rechnerisch etwas häufiger, jedoch nicht signifikant häufiger, am MetS (41,5% vs. 34,7%).

Einschränkend müssen wir allerdings festhalten, dass die Dokumentation der ART zu Baseline oder Monat 12 der Studie nur Momentaufnahmen waren. Die Studiendaten erfassten nicht die kumulative Zeit der ART-Einnahme und lieferten keine Informationen über frühere ART, die von den Probanden vor Studienbeginn eingenommen worden war.

4.3.2 Kardiovaskuläres Risiko

Dass HIV-Infizierte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben, wurde in zahlreichen internationalen Studien beschrieben. [65, 79-81]

Die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen HIV-Infizierter hat einen hohen Stellenwert in der suffizienten HIV-Therapie. Zu traditionellen Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonie, Glucosetoleranzstörungen, Nikotinabusus und Lipidstoffwechselstörungen, denen auch die Allgemeinbevölkerung ausgesetzt ist, kommen wahrscheinlich weitere Risikofaktoren speziell bei HIV+ hinzu: chronische Inflammation und deren Auswirkungen auf das vaskuläre System, Nebenwirkungen der ART auf Stoffwechsel und Gefäßsystem und möglicherweise Auswirkungen der Infektion selbst. [6, 82, 83]

Waren die HIV+ in der 50/2010 Kohorte auch einem erhöhten kardiovaskulären-Risiko ausgesetzt?

Zu Baseline litten 14,6% der Probanden bereits an einer KHK und das mittlere Risiko in 10 Jahren eine KHK oder einen Herzinfarkt zu erleiden lag in der 50/2010 Kohorte bei 13% (FRS), respektive 10% (HFRS). Das mediane Framingham 10-Jahres KHK Risiko lag in der DM2 Gruppe bei 16%, unter HIV+ und HIV- bei zehn Prozent. Die verschiedenen Auswertungen, die wir mit Hilfe der drei Scores FRS 10-Jahres KHK Risiko, FRS 10-Jahres Herzinfarkt Risiko und PROCAM 10-Jahres Herzinfarktrisiko durchgeführt haben, lieferten kein einheitliches Bild

ab. Lediglich in zwei Auswertungen zeigten die HIV+ ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu den gleichaltrigen Kontrollen (10-Jahres KHK Risiko nach Framingham > 20% und FRS Hochrisikogruppe, in die diejenigen mit KHK und/oder Herzinfarkt in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden).

War die 50/2010 Kohorte mit der deutschen Allgemeinbevölkerung vergleichbar?

Laut Robert-Koch-Institut (RKI) lag die Lebenszeitprävalenz für eine KHK bei deutschen Männern über 50 Jahren bei 19% und die Lebenszeitprävalenz einen Herzinfarkt zu erleiden bei 10,3% [72]. Die 50/2010 Kohorte im Gesamten wies zu Baseline also eine niedrigere KHK-Prävalenz auf als die deutsche Allgemeinbevölkerung der gleichen Altersgruppe.

Allerdings: In der Gruppe der HIV+ hatten zu Studienbeginn deutlich mehr Probanden bereits einen Herzinfarkt erlitten als in der Kontrollgruppe (13,4% HIV+ vs. 5,6% HIV-; $p=0,038$). Und HIV+ gaben ebenfalls deutlich häufiger eine positive Familienanamnese bezüglich Herzinfarkten vor dem 50. Lebensjahr an (25,9% HIV+ vs. 15,3% HIV-; $p=0,009$). Ob die erhöhte Herzinfarktrate in der Anamnese der HIV+ in Zusammenhang mit der HIV-Infektion steht, ist unklar, da uns keine Informationen darüber vorliegen, in welchem zeitlichen Zusammenhang HIV-Infektion und Myokardinfarkt aufgetreten waren.

War ein Einfluss der HIV-Infektion nachweisbar?

Esser et al. äußerten mit der HIV HEART Studie erstmals Vermutungen, dass ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (CDC B+C) das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen erhöhte. [67] Die Ergebnisse unserer Berechnungen des KHK- und Herzinfarktrisikos widersprachen sich im Vergleich der CDC-Stadien. Betrachtete man die symptomatisch Infizierten (CDC-Stadien B1-3 + C1-3) im Vergleich zu asymptomatisch Infizierten (CDC-Stadien A1-3) waren die symptomatisch Infizierten häufiger von einem hohen FRS betroffen. Verglich man jedoch die Probanden im Stadium AIDS (CDC-Stadium C1-3) mit den asymptomatisch und symptomatisch Infizierten (CDC-Stadien A1-3+B1-3), waren die Probanden mit fortgeschrittener Erkrankung (AIDS) seltener betroffen.

Um auszuschließen, dass die Auswirkungen einer möglicherweise falschen Eingruppierung der Patienten in die Stadien B1-3 diese unterschiedlichen Ergebnisse hervorbrachten, verglichen wir außerdem die an AIDS-Erkrankten mit den CDC-Stadien A1-3 und konnten hier keinen Einfluss des Erkrankungsstadiums auf das kardiovaskuläre Risiko feststellen.

Die Dauer der HIV-Infektion zeigte zwar im Bereich des moderaten FRS-Risikos >10% einen negativen Einfluss, jedoch konnten weitere Risikoberechnungen kein erhöhtes Herzinfarktrisiko mit zunehmender Dauer der Infektion nachweisen.

Dass auch Immunstatus, chronische Inflammation und Viruslast Einfluss auf das CVD-Risiko nehmen, belegten einige Studien, wie zum Beispiel die SMART study group [84], Kaplan et al. [85] und Esser et al. [82]. ART-naive Probanden mit nachweisbarer Viruslast waren in unserer Kohorte eher seltener von einem erhöhten Risiko für CVD betroffen. Weder absolut und relativ niedrige CD4-Zellen, noch eine erhöhte VL nahmen Einfluss auf das CVD-Risiko. Detailliertere Informationen zum Immunstatus und chronisch inflammatorischen Prozessen der 50/2010 Probanden, bspw. CRP, IL-6 im Serum oder CD4/CD8 Verhältnis lieferten unsere Daten leider nicht.

War ein Einfluss der ART nachweisbar?

Wir konnten die bisherigen Ergebnisse zahlreicher Studien bestätigen, die ebenfalls einen negativen Einfluss der PIs auf das kardiovaskuläre Risiko ermittelten. [6, 59, 86].

HIV-Infizierte der 50/2010 Kohorte, die während der Studie einen PI einnahmen, waren häufiger von einem erhöhten KHK-Risiko und einem erhöhten Herzinfarkt-Risiko betroffen als solche ohne PI. Probanden, die besonders risikobehaftete Medikamente einnahmen (Abacavir, Lopinavir, Indinavir-Ritonavir, Didanosin), hatten allerdings im Vergleich kein erhöhtes Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden.

Der negative Einfluss der Medikamentengruppe PI scheint inzwischen häufig genug belegt, jedoch besteht bei einzelnen Medikamenten, wie zum Beispiel Abacavir, noch Unsicherheit bezüglich ihrer Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System und ein mögliches erhöhtes Herzinfarktrisiko. [60]

Erfasst wurde die ART zu Baseline und Studienvisite M12. Es lagen uns jedoch keine Informationen über die kumulative Dauer der ART vor und auch keine Informationen über vorangegangene Regime. Wir konnten also keine Aussage darüber treffen, ob ein Proband, der während der Studienvisiten keinen Proteaseinhibitor einnahm, auch früher keinen eingenommen hatte und umgekehrt. Da unsicher war, wie lange Probanden beispielsweise bereits einen PI eingenommen hatten oder ob sie die Einnahme erst kurz vor Studienbeginn begonnen haben, konnten nur Vermutungen über den Einfluss der ART auf das CVD-Risiko angestellt werden.

Lediglich von vier Probanden, die während der Studie die Einnahme eines PI begonnen hatten, lagen ausreichend Daten vor um das KHK- und Herzinfarktrisiko zu beiden Zeitpunkten zu berechnen. Aufgrund der geringen Fallzahl und des kurzen Beobachtungszeitraumes konnten wir jedoch keine kongruenten Veränderungen im Risikoprofil nach ART-Regimewechsel ziehen.

4.3.3 Altern HIV-Infizierte schneller und früher?

Unter den Probanden der 50/2010 Kohorte litten die Diabetiker am häufigsten unter metabolischen Folgeerkrankungen und einem hohen kardiovaskulären Risiko. Die HIV-Infizierten waren nicht häufiger vom metabolischen Syndrom betroffen und hatten aber ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, vor allem wenn sie einen Proteaseinhibitor einnahmen. Unsere Probanden waren im Alter gleich häufig von alterstypischen, nicht infektiologisch bedingten Erkrankungen betroffen als gleichaltrige nicht chronisch Kranke und seltener betroffen als gleichaltrige Diabetiker.

Verglichen wir unsere Ergebnisse mit den Veröffentlichungen der AGEHIV-Kohorte aus den Niederlanden, kamen Schouten et al. zu unterschiedlichen Ergebnissen. [81]

Schouten et al. untersuchten 1064 Probanden, 49% ohne und 51% mit HIV-Infektion im Alter über 45 Jahren, gematched nach Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit. HIV+ der AGEHIV-Kohorte waren signifikant häufiger von altersbedingten nicht infektiologischen Komorbiditäten betroffen als nicht Infizierte. Im Vergleich der Altersgruppen ergab sich, dass HIV-Infizierte stets vergleichbar viele Komorbiditäten hatten wie die 5-Jahre ältere Vergleichsgruppe der Kontrollen. Am deutlichsten bestanden die Unterschiede bei CVD, von denen die HIV+ ebenfalls deutlich häufiger betroffen waren. Unten stehende Tabelle veranschaulicht, ob eine der Probandengruppen und wenn ja welche (HIV+ vs. Kontrolle) eine signifikant höhere Prävalenz eines traditionellen CVD-Risikofaktor aufzeigte als die andere Gruppe. Ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Kohorten war hier nicht ersichtlich, weshalb eine deutlich stärker vorerkrankte Kohorte keine Erklärung für die stark unterschiedlichen Studienergebnisse lieferte.

Tabelle 28 Vergleich AGEHIV und 50/2010 Kohorte

	AGEHIV Kohorte	50/2010 Kohorte
Altersdurchschnitt	52	59
Raucher	HIV+ > HIV-	HIV+ = HIV-
Bluthochdruck	HIV+ > HIV-	HIV+ < HIV-
sportl. Aktivität	HIV+ < HIV-	HIV+ = HIV-
BMI	HIV+ < HIV-	HIV+ < HIV-
pos. Familienanamnese	HIV+ = HIV-	HIV+ > HIV-

HIV-Infizierte waren häufig von den traditionellen Risikofaktoren kardiovaskulärer Krankheiten betroffen: Bluthochdruck, Rauchen, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes. Diese traditionellen Risikofaktoren können medikamentös und mit Hilfe von Lebensstiländerungen

(Gewichtsreduktion, Ernährungsumstellung, Nikotinentwöhnung) behandelt werden. Durch die Behandlung kommt es zu keinem überproportionalen Anstieg der kardiovaskulären Erkrankungen im Alter, da der Einfluss der HIV-Infektion selbst auf das Altern zwar noch besser untersucht und verstanden werden muss, jedoch nicht zu ausgeprägt zu sein scheint.

Rasmussen et al. veröffentlichten im Jahr 2015 die Ergebnisse einer großen landesweiten Datenanalyse HIV+ und HIV- Bewohner Dänemarks, die einen Einblick in die zeitliche Entwicklung Alters- assoziierter Erkrankungen der Bevölkerung vermittelte. HIV+ waren von vielen im Alter gehäuft auftretenden Erkrankungen (Stroke, Herzinfarkt, neurokognitive Dysfunktion, chronisches Nierenversagen, chronische Leberfunktionseinschränkung, Osteoporose) häufiger betroffen als nicht infizierte Gleichaltrige. Jedoch stieg das relative Risiko dieser Krankheiten nicht mit Dauer der HIV-Infektion oder Beginn der ART Einnahme an. Die HIV-Infektion und ihre chronisch inflammatorischen Prozesse schienen also nicht per se ein Altern des Körpers hervorzurufen. [87]

Auch Petoumenus et al. bestätigten in der 2014 veröffentlichten Untersuchung zum kardiovaskulären Risiko der DAD-Kohorte im Vergleich zur Normalbevölkerung, dass das kardiovaskuläre Risiko der HIV+ zwar leicht erhöht war, jedoch mit dem Alter nicht proportional mehr anstieg als in der Allgemeinbevölkerung. In einer von Currier et al. durchgeführten Studie zum Herzinfarktrisiko HIV-Infizierter zeigte sich für die Altersgruppe > 65 Jahre sogar ein niedrigeres Risiko der HIV+ im Vergleich zu den nicht Infizierten. Wie oben erläutert gab es aber auch genau gegenteilige Ergebnisse wie bei Schouten et al. vorgeführt. [88]

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die 50/2010 Kohortenstudie ist eine multizentrisch durchgeführte, prospektive Kohortenstudie, die über 50 Jährige HIV-Infizierte mit gleichaltrigen nicht chronisch Erkrankten und chronisch Erkrankten Typ-II Diabetikern im Hinblick auf ihre physische und psychische Gesundheit und ihre Entwicklung in einem Zeitraum von 18 Monaten verglich. Grundlage der Auswertung sind die in 37 Zentren erhobenen Parametern zu Studienbeginn und 12 Monate später. 761 Probanden wurden in die Studie eingeschlossen, der Altersmedian lag bei 59 Jahren.

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung und der Vergleich metabolischer und kardiovaskulärer Risikofaktoren HIV-Infizierter mit gleichaltrigen an Diabetes Typ 2 chronisch Erkrankten und nicht chronisch Erkrankten.

Metabolische Veränderungen wurden mit Hilfe der NCEP-ATPIII und IDF-Definition des metabolischen Syndroms quantifiziert. Zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos bedienen wir uns des Framingham Coronary Heart Disease Risikoscores und des PROCAM-Scores. Alle drei Gruppen wurden mittels univariaten und bivariaten statistischen Analysen verglichen.

Die Gruppe der Diabetiker war am häufigsten von metabolischen Veränderungen und einem hohen kardiovaskulären Risiko betroffen. 76,9% der Diabetiker, 27,5% der nicht chronisch Erkrankten und 31% der HIV-Infizierten erfüllten die NCEP Kriterien des metabolischen Syndroms. Die Gruppen der HIV-Infizierten und der nicht chronisch Erkrankten unterschieden sich zwar nicht bezüglich der Prävalenz des Metabolisches Syndroms, jedoch bezüglich dessen Ausprägung. So litten sie häufiger unter erhöhten Blutfetten als die nicht infizierten Gleichaltrigen.

HIV-Infizierte waren häufiger einem hohen, über zwanzigprozentigen Risiko ausgesetzt, eine koronare Herzerkrankung zu erleiden, insbesondere HIV-Infizierte, die einen Proteaseinhibitor einnehmen. Jedoch lieferten die Untersuchungsergebnisse der weiteren angewendeten Risikoscores kein erhöhtes Herzinfarkttrisiko für HIV-Infizierte im Vergleich zu nicht chronisch Kranken.

Die Daten der 50/2010 Kohortenstudie zeigen, dass HIV-Infizierte in Deutschland im Alter über 50 Jahren häufig an metabolischen oder kardiovaskulären Erkrankungen leiden.

Die 2015 veröffentlichte 8. Version der EACS-Guidelines zur Behandlung HIV-Infizierter bietet detaillierte Vorschläge für das Erkennen, Monitoren und die Behandlung von Komorbiditäten der HIV-Infizierten. [89] Für alle relevanten traditionellen Risikofaktoren metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen stehen Entscheidungsbäume und stadienabhängige Therapieempfehlungen zur Verfügung. In wie weit diese Empfehlungen in der Zukunft an die immer älter werdende HIV+ Community angepasst werden müssen, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilt werden. Festzuhalten ist, dass HIV+ häufig noch nicht ausreichend nach den aktuell gültigen Guidelines therapiert werden. [90]

Neben der schwierigeren Behandlung von zunehmenden Komorbiditäten im Alter stehen aber auch soziale Probleme auf der Liste der zunehmenden Probleme HIV-Infizierter in Deutschland. Mit zunehmendem Alter steigt die soziale Isolation für HIV- und HIV+. Die Altersarmut, die Hilfsbedürftigkeit und möglicherweise Pflegebedürftigkeit im hohen Alter kommen hinzu und werden für HIV-Infizierte eine noch größere Herausforderung darstellen.

6 Literaturverzeichnis

1. *Bevölkerung nach Altersgruppen Deutschland 2011* 15.07.2011 30.10.2011];
Available from:
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Zeitreihen/LangeReihen/Bevoelkerung/Content100/Irbev01ga,templateld=renderPrint.psml>.
2. Robert-Koch-Institut, <*Gesundheit in Deutschland aktuell 2009.pdf*>. 2009.
3. Lohse, N., et al., *Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995–2005*. Annals of Internal Medicine, 2007. 146(2): p. 87-95.
4. Harrison, K.M., R. Song, and X. Zhang, *Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. 53(1): p. 124-30.
5. Robert-Koch-Institut, <*HIV-AIDS-Folien.pdf*>, 2010.
6. Friis-Moller, N., *Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction*. New England Journal of Medicine, 2007. 356(17): p. 1723-1735.
7. Carr, A., *HIV Protease Inhibitor-Related Lipodystrophy Syndrome*. Clinical Infectious Diseases, 2000. 30(Supplement 2): p. S135-S142.
8. Murata, H., P.W. Hruz, and M. Mueckler, *The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy*. J Biol Chem, 2000. 275(27): p. 20251-4.
9. *Definition, Diagnosing and Classification of Diabetes mellitus and its complications; Report of a WHO Consultation* 1999.
10. Balkau, B. and M.A. Charles, *Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. Diabet Med, 1999. 16(5): p. 442-3.
11. *Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*, 2002, National Cholesterol Education Program, National Institutes of Health.
12. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. 23(5): p. 469-80.

13. Carr, D.B., et al., *Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome*. Diabetes, 2004. 53(8): p. 2087-94.
14. Grundy, S.M., et al., *Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management*. Circulation, 2004. 109(4): p. 551-6.
15. Ford, E.S., W.H. Giles, and A.H. Mokdad, *Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults*. Diabetes Care, 2004. 27(10): p. 2444-9.
16. Ford, E.S., *Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S*. Diabetes Care, 2005. 28(11): p. 2745-9.
17. Cornier, M.-A., et al., *The Metabolic Syndrome*. Endocrine Reviews, 2008. 29(7): p. 777-822.
18. Wilson, P.W., W.P. Castelli, and W.B. Kannel, *Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study)*. Am J Cardiol, 1987. 59(14): p. 91G-94G.
19. Bhargava, A., *A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study*. Popul Health Metr, 2003. 1(1): p. 3.
20. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation, 1998. 97(18): p. 1837-47.
21. Isomaa, B., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. Diabetes Care, 2001. 24(4): p. 683-9.
22. Lakka, H.M., et al., *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. JAMA, 2002. 288(21): p. 2709-16.
23. Hunt, K.J., et al., *National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study*. Circulation, 2004. 110(10): p. 1251-7.
24. McNeill, A.M., et al., *The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study*. Diabetes Care, 2005. 28(2): p. 385-90.

25. Sattar, N., et al., *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study*. Circulation, 2003. 108(4): p. 414-9.
26. Hadigan, C., et al., *Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy*. Clin Infect Dis, 2001. 32(1): p. 130-9.
27. Carr, A., et al., *A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors*. AIDS, 1998. 12(7): p. F51-8.
28. Gazzaruso, C., et al., *Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients*. Diabetes Care, 2002. 25(7): p. 1253-4.
29. Hadigan, C., et al., *Prediction of coronary heart disease risk in HIV-infected patients with fat redistribution*. Clin Infect Dis, 2003. 36(7): p. 909-16.
30. Jerico, C., et al., *Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors*. Diabetes Care, 2005. 28(1): p. 132-7.
31. Baum, M.K., et al., *Coronary Heart Disease (CHD) Risk Factors and Metabolic Syndrome in HIV-Positive Drug Users in Miami*. Am J Infect Dis, 2006. 2(3): p. 173-179.
32. Bergersen, B.M., et al., *Important differences in components of the metabolic syndrome between HIV-patients with and without highly active antiretroviral therapy and healthy controls*. Scand J Infect Dis, 2006. 38(8): p. 682-9.
33. Bonfanti, P., et al., *Metabolic syndrome: a real threat for HIV-positive patients?: Results from the SIMONE study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. 42(1): p. 128-31.
34. Estrada, V., et al., *Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy*. Metabolism, 2006. 55(7): p. 940-5.
35. Jacobson, D.L., et al., *Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey)*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. 43(4): p. 458-66.
36. Johnsen, S., et al., *Carotid Intimal Medial Thickness in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women: Effects of Protease Inhibitor Use, Cardiac Risk Factors, and the Metabolic Syndrome*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. 91(12): p. 4916-4924.

37. Bernal, E., et al., *[Prevalence and characteristics of metabolic syndrome among HIV-infected patients from a Mediterranean cohort]*. Med Clin (Barc), 2007. 128(5): p. 172-5; quiz 1 p following 200.
38. Bonfanti, P., et al., *HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2007. 45(4): p. 426-31.
39. Falasca, K., et al., *Metabolic syndrome and cardiovascular risk in HIV-infected patients with lipodystrophy*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2007. 20(3): p. 519-27.
40. Mondy, K., et al., *Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population*. Clin Infect Dis, 2007. 44(5): p. 726-34.
41. Samaras, K., et al., *Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria*. Diabetes Care, 2007. 30(1): p. 113-119.
42. Wand, H., et al., *Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection*. AIDS, 2007. 21(18): p. 2445-53.
43. Adeyemi, O., et al., *Metabolic syndrome in older HIV-infected patients: data from the CORE50 cohort*. AIDS Patient Care STDS, 2008. 22(12): p. 941-5.
44. Sobieszczyk, M.E., et al., *Prevalence and predictors of metabolic syndrome among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Women's Interagency HIV Study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2008. 48(3): p. 272-80.
45. Hansen, B.R., et al., *The prevalence of metabolic syndrome in Danish patients with HIV infection: the effect of antiretroviral therapy*. HIV Med, 2009. 10(6): p. 378-87.
46. Silva, E.F., K.C. Bassichetto, and D.S. Lewi, *Lipid profile, cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in a group of AIDS patients*. Arq Bras Cardiol, 2009. 93(2): p. 113-8.
47. Squillace, N., et al., *Detectable HIV viral load is associated with metabolic syndrome*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. 52(4): p. 459-64.
48. Alvarez, C., et al., *Metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Latin America*. Braz J Infect Dis, 2010. 14(3): p. 256-63.
49. Bonfanti, P., et al., *Is metabolic syndrome associated to HIV infection per se? Results from the HERMES study*. Curr HIV Res, 2010. 8(2): p. 165-71.

50. Pullinger, C.R., et al., *Metabolic abnormalities and coronary heart disease risk in human immunodeficiency virus-infected adults*. Metab Syndr Relat Disord, 2010. 8(3): p. 279-86.
51. Ramirez-Marrero, F.A., et al., *Prevalence of cardiometabolic risk factors in Hispanics living with HIV*. Ethn Dis, 2010. 20(4): p. 423-8.
52. Worm, S.W., et al., *High prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: impact of different definitions of the metabolic syndrome*. AIDS, 2010. 24(3): p. 427-35.
53. Lauda, L.G., A.B. Mariath, and L.P. Grillo, *Metabolic syndrome and its components in HIV-infected individuals*. Rev Assoc Med Bras, 2011. 57(2): p. 182-6.
54. Turcinov, D. and J. Begovac, *Predicted coronary heart disease risk in croatian HIV infected patients treated with combination antiretroviral therapy*. Coll Antropol, 2011. 35(1): p. 115-21.
55. Palacios, R., et al., *Incidence and prevalence of the metabolic syndrome in a cohort of naive HIV-infected patients: prospective analysis at 48 weeks of highly active antiretroviral therapy*. Int J STD AIDS, 2007. 18(3): p. 184-7.
56. Brown, T.T., et al., *Antiretroviral Therapy and the Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus in the Multicenter AIDS Cohort Study*. Arch Intern Med, 2005. 165(10): p. 1179-1184.
57. Jerico, C., et al., *[Prevalence of cardiovascular risk factors in HIV-infected patients]*. Rev Clin Esp, 2006. 206(11): p. 556-9.
58. Henry, K., et al., *Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors*. Lancet, 1998. 351(9112): p. 1328.
59. Friis-Moller, N., et al., *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction*. N Engl J Med, 2003. 349(21): p. 1993-2003.
60. Group, D.A.D.S., *Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration*. Lancet, 2008. 371(9622): p. 1417-1426.
61. Worm, S.W., et al., *Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study*. Journal of Infectious Diseases, 2010. 201(3): p. 318-330.

62. Knobel, H., et al., *Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM)*. AIDS Patient Care STDS, 2007. 21(7): p. 452-7.
63. Kaplan, R.C., et al., *Ten-Year Predicted Coronary Heart Disease Risk in HIV-Infected Men and Women*. Clinical Infectious Diseases, 2007. 45(8): p. 1074-1081.
64. Klein, D., et al., *Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection?* J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. 30(5): p. 471-7.
65. Triant, V.A., et al., *Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Human Immunodeficiency Virus Disease*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. 92(7): p. 2506-2512.
66. Bergersen, B.M., et al., *Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004. 23(8): p. 625-30.
67. Esser, S., et al., *Prevalence of cardiovascular diseases in HIV-infected outpatients: results from a prospective, multicenter cohort study*. Clin Res Cardiol, 2013. 102(3): p. 203-13.
68. Friis-Moller, N., et al., *An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study*. Eur J Prev Cardiol, 2016. 23(2): p. 214-23.
69. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte, *Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study*. Circulation, 2002. 105(3): p. 310-315.
70. Mons, U., et al., *Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium*. BMJ : British Medical Journal, 2015. 350.
71. De Wit, S., et al., *Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-Infected Patients*. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study, 2008. 31(6): p. 1224-1229.
72. Busch, A.G.A.S.E.N.M.A., *Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland*, R.K.-I. Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Editor 2013: Berlin.

73. Katrin Janhsen, H.S.u.A.S., *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 43, Hypertonie*, S.B. Robert-Koch-Institut, Editor 2008.
74. Law, M.G., et al., *The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study*. HIV Med, 2006. 7(4): p. 218-30.
75. Nery, M.W., et al., *Cardiovascular risk assessment: a comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons*. ScientificWorldJournal, 2013. 2013: p. 969281.
76. Nguyen, K.A., et al., *A Meta-Analysis of the Metabolic Syndrome Prevalence in the Global HIV-Infected Population*. PLoS One, 2016. 11(3): p. e0150970.
77. Fontas, E., et al., *Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles?* J Infect Dis, 2004. 189(6): p. 1056-74.
78. Worm, S.W., et al., *Presence of the metabolic syndrome is not a better predictor of cardiovascular disease than the sum of its components in HIV-infected individuals: data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study*. Diabetes Care, 2009. 32(3): p. 474-80.
79. Freiberg, M.S., et al., *HIV infection and the risk of acute myocardial infarction*. JAMA Intern Med, 2013. 173(8): p. 614-22.
80. Womack, J.A., et al., *HIV infection and cardiovascular disease in women*. J Am Heart Assoc, 2014. 3(5): p. e001035.
81. Schouten, J., et al., *Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study*. Clin Infect Dis, 2014. 59(12): p. 1787-97.
82. Esser, S., et al., *Rates of cardiovascular events and deaths are associated with advanced stages of HIV-infection: results of the HIV HEART study 7, 5 year follow-up*. J Int AIDS Soc, 2014. 17(4 Suppl 3): p. 19542.
83. Lichtenstein, K.A., et al., *Low CD4+ T Cell Count Is a Risk Factor for Cardiovascular Disease Events in the HIV Outpatient Study*. Clinical Infectious Diseases, 2010. 51(4): p. 435-447.

84. Group, T.S.f.M.o.A.T.S., *CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment*. New England Journal of Medicine, 2006. 355(22): p. 2283-2296.
85. Kaplan, R.C., et al., *Low CD4+ T cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men*. AIDS (London, England), 2008. 22(13): p. 1615-1624.
86. Holmberg, S.D., et al., *Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1*. Lancet, 2002. 360(9347): p. 1747-8.
87. Rasmussen, L.D., et al., *Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study*. Lancet HIV, 2015. 2(7): p. e288-98.
88. Petoumenos, K., et al., *Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men: a comparison of the D:A:D CVD risk equation and general population CVD risk equations*. HIV Med, 2014. 15(10): p. 595-603.
89. JD, L., *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV*. HIV Med, 2008. 9(2): p. 72-81.
90. De Socio, G.V., et al., *Statins and Aspirin use in HIV-infected people: gap between European AIDS Clinical Society guidelines and clinical practice: the results from HIV-HY study*. Infection, 2016.

7 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
BHD	arterielle Hypertonie, Bluthochdruck
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
FHS	Framingham Heart Study
FOS	Framingham Offspring Study
FSWS	Fettstoffwechselstörung
FRS KHK	Framingham Coronary Heart Risikoscore
FRS MI	Framingham Hard Coronary Heart Risikoscore (Herzinfarktrisiko)

ART	highly active antiretroviral therapy
HDL	high-density lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HIV+	infiziert mit dem HI-Virus
HIV-	nicht infiziert mit dem HI-Virus
IDF	International Diabetes Federation
INI	Integraseinhibitor
IQR	Interquartile Range
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	low-density lipoprotein
MetS	metabolisches Syndrom
MSM	Risikogruppe homosexuelle Männer
NCEP	National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PROCAM	Herzinfarkttrisikoscore der PROCAM Studie
RKI	Robert- Koch-Institut
TAG	Triglyzeride
WHO	World Health Organisation

8 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1 Studienvisiten	14
Abbildung 2 Balkendiagramm: Unterschiedliche Altersverteilung in den drei Probandengruppen HIV+, Kontrollen und DM2 trotz Frequency Matchings	20
Abbildung 3 Boxplot Unterschied im BMI der drei Gruppen (Median, Box: IQR, interquartile range): Die Gruppe der HIV+ hat den signifikant niedrigsten BMI.	22
Abbildung 4 Prävalenz der KHK in den Probandengruppen: DM2 sind signifikant häufiger als HIV+ und DM2 an einer KHK erkrankt. Kein signifikanter Unterschied besteht zwischen HIV+ und Kontrollen	26
Abbildung 5 CDC-Status der HIV-Infizierten	28
Abbildung 6 Prävalenz des MetS nach IDF Kriterien: HIV+ und Kontrollen sind gleich häufig betroffen.	30
Abbildung 7 Prävalenz des MetS nach NCEP Kriterien: Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen HIV+ und Kontrollen.	31
Abbildung 8 Häufigkeiten der erfüllten Kriterien des MetS in den Studiengruppen: MetS der HIV+ ist geprägt von Fettstoffwechselstörungen und Glucosetoleranz, wohingegen die Kontrollen eher an hohem Blutdruck und Übergewicht leiden. BU=Bauchumfang; RR=Bluthochdruck; TAG=Hypertriglyceridämie; HDL= erniedrigtes HDL-Cholesterin; GLU=gestörte Glucosetoleranz	32
Abbildung 9 Prävalenz des MetS stratifiziert nach Geschlecht:	34
Abbildung 10 Bloxplot des 10-Jahres Herzinfarktrisikos nach PROCAM: Der Median liegt bei 12%. DM2 sind einem deutlich höheren Herzinfarktrisiko ausgesetzt als HIV+ und Kontrollen.	37
Abbildung 11 Boxplot des 10-Jahres Herzinfarktrisikos nach Hard Framingam: Der Median liegt in beiden Gruppen bei 10%.	37
Abbildung 12 Boxplot 10-Jahres KHK Risiko stratifiziert nach Alter: HIV+ sind im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlicher im höheren Alter über 59 Jahren betroffen.	39
Abbildung 13: Das Histogramm zeigt den Anstieg des FRS 10 Jahres-KHK Risikos mit zunehmendem Alter in den drei Gruppen. Die grüne Gerade (HIV+) hat die größte Steigung und damit die deutlichste Risikozunahme mit steigendem Alter.	39
Abbildung 14 Entwicklung FRS KHK Baseline bis M12	40
Abbildung 15 Boxplot: Niedrigere Serum- Cholesterinwerte bei Probanden ohne ART. ART naiv bedeutet hier, dass zum Zeitpunkt Baseline keine ART eingenommen wurde.	42

9 Danksagung

Mein Dank gilt folgenden Personen, die mich während der Bearbeitung meiner Disseration besonders unterstützt haben:

Zuallererst danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Johannes Bogner, der mich während meiner klinischen Ausbildung an die Thematik Infektiologie und HIV-Infektion herangeführt hat. Er hat mein wissenschaftliches Interesse für die besondere Situation der älteren HIV-Infizierten geweckt und mich in zahlreichen persönlichen Gesprächen bei der Formulierung interessanter Fragestellungen und deren wissenschaftlicher Bearbeitung geleitet.

Für die Hilfe bei der methodischen Umsetzung danke ich herzlich dem Team der MUC Research GmbH, insbesondere Dr. phil. Eva Wolf, Dr. rer. nat. Christine Kögl, Annamaria Balogh und Dr. phil. Birgit Mück. Zahlreiche Fragen konnte ich mit diesem hervorragenden Forschungsteam offen diskutieren und die konstruktive Kritik half mir stets meine Arbeit stringent fortzusetzen.

Weiterhin gilt mein Dank meiner Freundin Amelie für das Lektorat meiner Doktorarbeit und selbstverständlich meinen Eltern, denen ich aus tiefem Herzen dankbar bin für die jahrelange Unterstützung meines Studiums.

10 Veröffentlichungen

Poster:

5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress (DÖAK 2011) in Hannover

Metabolic Risk factors in HIV+ patients aged over 50 years - Results from the German 50/2010 Cohort Study in Aging Populations of HIV+ and HIV- Patients

Nadine Ponsel, Birgit Mück, Robert Baumann, Béatrice Gospodinov, Axel Baumgarten, Peter Hartmann, Thomas Wünsche, Andreas Plettenberg, Eva Jaegel-Guedes, Susanne Usadel, Volker Hanhoff, Annette Haberl, Eva Wolf, Johannes Bogner, Hans Jäger und die 50/2010 Arbeitsgruppe

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Vergleich des kardiovaskulären Risikoprofils und metabolischer Parameter bei Patienten mit HIV-Infektion, Diabetes mellitus und nicht chronisch erkrankten Kontrollen in einer Population im Alter über 50 Jahren an Hand der 50/2010 Kohorte

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 14.02.2019

Nadine Ponsel